Aprende de una forma nueva con **Student Consult**



RANG y DALE
Farmacología

OCTAVA EDICIÓN

H. P. **Rang**, J. M. **Ritter**,
R. J. **Flower**, G. **Henderson**

ELSEVIER
CHURCHILL
LIVINGSTONE

RANG Y DALE

Farmacología

RANG Y DALE

Farmacología

OCTAVA EDICIÓN

H P Rang MB BS MA DPhil Hon FBPharmacolS FMedSci FRS
Emeritus Professor of Pharmacology,
University College London, London, UK

J M Ritter DPhil FRCP FBPharmacolS FMedSci
Emeritus Professor of Clinical Pharmacology,
King's College London, and Medical Research Director, Quintiles,
London, UK

R J Flower PhD DSc FBPharmacolS FMedSci FRS
Professor, Biochemical Pharmacology,
The William Harvey Research Institute,
Barts and the London School of Medicine and Dentistry,
Queen Mary University of London, London, UK

G Henderson BSc PhD FBPharmacolS FSB
Professor of Pharmacology, University of Bristol, Bristol, UK



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



ELSEVIER

Edición en español de la octava edición de la obra original en inglés
Rang and Dale's Pharmacology

This translation of *Rang and Dale's Pharmacology* by H P Rang, J M Ritter, R J Flower and G Henderson was undertaken by Elsevier España and is published by arrangement with Elsevier Ltd.

Esta traducción de *Rang and Dale's Pharmacology,* de H P Rang, J M Ritter, R J Flower y G Henderson, ha sido llevada a cabo por Elsevier España y se publica con el permiso de Elsevier Ltd.

Copyright © 2016, Elsevier Ltd. All rights reserved

The right of H P Rang, J M Ritter, R J Flower and G Henderson to be identified as authors of this work has been asserted by them in accordance with the Copyright, Designs and Patents Act 1988.

Revisión científica
Dr. Francisco Sala Merchán
Catedrático de Farmacología
Universidad Miguel Hernández de Elche

© 2016 Elsevier España, S.L.U.
Avda. Josep Tarradellas, 20-30, 1.°
08029 Barcelona, España

Fotocopiar es un delito (Art. 270 C.P.)
Para que existan libros es necesario el trabajo de un importante colectivo (autores, traductores, dibujantes, correctores, impresores, editores...). El principal beneficiario de ese esfuerzo es el lector que aprovecha su contenido.

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

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

ISBN edición original: 978-0-7020-5362-7
ISBN edición española (versión impresa): 978-84-9022-958-3
ISBN edición española (versión electrónica): 978-84-9022-961-3

Depósito legal (versión impresa): B 27356-2015

Servicios editoriales: GEA CONSULTORÍA EDITORIAL, S.L.

Impreso en España

Advertencia

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

El Editor

Índice de capítulos

Prefacio xv
Agradecimientos xv

Sección 1: **Principios generales**

1. ¿Qué es la farmacología? 1

Resumen **1**
¿Qué es un fármaco? **1**
Orígenes y antecedentes **1**
Farmacología en los siglos XX y XXI **2**
- Principios terapéuticos alternativos 2
- Aparición de la biotecnología 3
- Farmacología actual 3

2. Cómo actúan los fármacos: principios generales 6

Resumen **6**
Introducción **6**
Proteínas diana para la unión de los fármacos **6**
- Receptores de fármacos 6
- Especificidad de los fármacos 7
- Clasificación de los receptores 8
- Interacciones fármaco-receptor 8
- Antagonismo competitivo 10
- Agonistas parciales y concepto de eficacia 12
- Otras formas de antagonismo farmacológico 15

Desensibilización y tolerancia **17**
- Alteraciones de los receptores 17
- Pérdida de receptores 17
- Agotamiento de los mediadores 17
- Modificación del metabolismo de los fármacos 18
- Adaptación fisiológica 18

Aspectos cuantitativos de las interacciones fármaco-receptor **18**
- Reacción de unión 18
- Unión en presencia de más de un fármaco 19

Naturaleza de los efectos de los fármacos **20**

3. Cómo actúan los fármacos: aspectos moleculares 22

Resumen **22**
Dianas para la acción farmacológica **22**
- Receptores 22
- Canales iónicos 22
- Enzimas 23
- Transportadores 23

Proteínas receptoras **24**
- Clonación de receptores 24
- Tipos de receptores 24
- Estructura molecular de los receptores 25
- Tipo 1: canales iónicos controlados por ligandos 26
- Tipo 2: receptores acoplados a las proteínas G 27
- Tipo 3: receptores ligados a cinasas y relacionados 39
- Tipo 4: receptores nucleares 42

Canales iónicos como dianas farmacológicas **45**
- Selectividad iónica 45
- Mecanismos de compuerta 45
- Arquitectura molecular de los canales iónicos 46
- Farmacología de los canales iónicos 47

Control de la expresión de los receptores **47**
Receptores y enfermedad **48**

4. Cómo actúan los fármacos: mecanismos celulares (excitación, contracción y secreción) 50

Resumen **50**
Regulación de las concentraciones intracelulares de calcio **50**
- Mecanismos de entrada del calcio 50
- Mecanismos de expulsión del calcio 53
- Mecanismos de liberación del calcio 53
- Calmodulina 53

Excitación **54**
- La célula «en reposo» 55
- Acontecimientos eléctricos e iónicos que justifican el potencial de acción 55
- Función de los canales 56

Contracción muscular **60**
- Músculo esquelético 60
- Músculo cardíaco 60
- Músculo liso 61

Liberación de mediadores químicos **63**
- Exocitosis 63
- Mecanismos no vesiculares de liberación 64

Transporte iónico epitelial **64**

5. Proliferación celular, apoptosis, reparación y regeneración 67

Resumen **67**
Proliferación celular **67**
- Ciclo celular 67
- Interacciones entre las células, los factores de crecimiento y la matriz extracelular 69

Angiogénesis **70**
Apoptosis y eliminación celular **71**
- Cambios morfológicos durante la apoptosis 71
- Protagonistas principales de la apoptosis 72
- Formas de apoptosis 72

Repercusiones fisiopatológicas **73**
- Reparación y cicatrización 74
- Hiperplasia 74
- Crecimiento, invasión y metástasis de los tumores 74
- Células madre y regeneración 74

Perspectivas terapéuticas **75**
- Mecanismos apoptósicos 75
- Angiogénesis y metaloproteinasas 75
- Regulación del ciclo celular 75

6. Mecanismos celulares: defensa del huésped 78

Resumen **78**
Introducción **78**
Respuesta inmunitaria innata **78**
- Reconocimiento de patrones 78

Respuesta inmunitaria adaptativa **83**
- Fase de inducción 83
- Fase efectora 84

Respuestas sistémicas en la inflamación **88**
Función del sistema nervioso en la inflamación 88
Respuestas inflamatorias e inmunitarias adversas 88
Consecuencias de la respuesta inflamatoria 89

7. Métodos y mediciones en farmacología 91

Resumen **91**
Bioanálisis **91**
Sistemas de estudio biológico 91
Principios generales del bioanálisis 92
Modelos animales de enfermedad **94**
Modelos animales genéticos y transgénicos 95
Estudios farmacológicos en humanos **96**
Ensayos clínicos **96**
Evitación de los sesgos 97
Tamaño de la muestra 98
Criterios de valoración clínica 98
Placebos 99
Metaanálisis 99
Equilibrio entre riesgos y efectos beneficiosos 99

8. Absorción y distribución de los fármacos 101

Resumen **101**
Introducción **101**
Procesos físicos implicados en la disponibilidad del fármaco **101**
Movimiento de las moléculas farmacológicas a través de las barreras celulares 101
Unión de los fármacos a las proteínas plasmáticas 106
Reparto en el tejido adiposo y en otros tejidos 107
Absorción de fármacos y vías de administración **108**
Administración oral 109
Administración sublingual 110
Administración rectal 110
Aplicación a superficies epiteliales 110
Distribución de los fármacos en el organismo **112**
Compartimentos líquidos del organismo 112
Volumen de distribución 113
Sistemas especiales de administración de fármacos **114**
Nanopartículas biológicamente erosionables 115

9. Metabolismo y eliminación de los fármacos 116

Resumen **116**
Introducción **116**
Metabolismo de los fármacos **116**
Reacciones de fase 1 116
Reacciones de fase 2 118
Estereoselectividad 118
Inhibición de P450 118
Inducción de enzimas microsómicas 119
Metabolismo de primer paso (presistémico) 119
Metabolitos de fármacos con actividad farmacológica 119
Interacciones farmacológicas secundarias a inducción o inhibición enzimática 120
Excreción de metabolitos y fármacos **122**
Excreción biliar y circulación enterohepática 122
Excreción renal de los fármacos y metabolitos 122
Interacciones farmacológicas secundarias a la alteración de la excreción 123

10. Farmacocinética 125

Resumen **125**
Introducción: definición y aplicaciones de la farmacocinética **125**
Aplicaciones de la farmacocinética 125
Objetivo de este capítulo 126
Eliminación de fármacos expresada en forma de aclaramiento **126**
Modelo de compartimento único **127**
Efecto de las dosis repetidas 128
Efecto de la variabilidad en la velocidad de absorción 128
Modelos cinéticos más complejos **128**
Modelo de dos compartimentos 129
Cinética de saturación 130
Farmacocinética de poblaciones **131**
Limitaciones de la farmacocinética **131**

11. Variabilidad individual, farmacogenómica y medicina personalizada 133

Resumen **133**
Introducción **133**
Factores epidemiológicos y variabilidad interindividual de la respuesta farmacológica **134**
Etnia 134
Edad 134
Embarazo 136
Enfermedad 136
Interacciones farmacológicas 136
Variabilidad genética en la respuesta a los fármacos **137**
Fundamentos de genética 137
Trastornos farmacogenéticos monogénicos 138
Fármacos y pruebas farmacogenómicas disponibles para uso clínico **139**
Pruebas genéticas de HLA 140
Pruebas genéticas relacionadas con el metabolismo de los fármacos 140
Pruebas genéticas relacionadas con dianas farmacológicas 141
Pruebas genéticas combinadas (metabolismo y diana) 141
Conclusiones **142**

Sección 2: **Mediadores químicos**

12. Mediadores químicos y sistema nervioso autónomo 143

Resumen **143**
Aspectos históricos **143**
Sistema nervioso autónomo **144**
Anatomía y fisiología básicas 144
Transmisores en el sistema nervioso autónomo 145
Algunos principios generales de la transmisión química **147**
Principio de Dale 147
Hipersensibilidad por desnervación 147
Modulación presináptica 148
Modulación postsináptica 149
Otros transmisores diferentes de acetilcolina y noradrenalina 149

Cotransmisión 149
Fin de la acción de los transmisores 151
Etapas básicas en la transmisión neuroquímica: lugares de acción farmacológica **153**

13. Transmisión colinérgica 155

Resumen **155**
Acciones muscarínicas y nicotínicas de la acetilcolina **155**
Receptores de acetilcolina **155**
Receptores nicotínicos 155
Receptores muscarínicos 157
Fisiología de la transmisión colinérgica **158**
Síntesis y liberación de acetilcolina 158
Fenómenos eléctricos de la transmisión en las sinapsis colinérgicas rápidas 160
Efectos de los fármacos sobre la transmisión colinérgica **161**
Fármacos que actúan en los receptores muscarínicos 161
Fármacos que actúan en los ganglios autónomos 165
Fármacos de acción presináptica 170
Fármacos que favorecen la transmisión colinérgica 171
Otros fármacos que mejoran la transmisión colinérgica 176

14. Transmisión noradrenérgica 177

Resumen **177**
Catecolaminas **177**
Clasificación de los receptores adrenérgicos **177**
Fisiología de la transmisión noradrenérgica **178**
Neurona noradrenérgica 178
Recaptación y degradación de las catecolaminas 181
Fármacos que actúan sobre la transmisión noradrenérgica **182**
Fármacos que actúan sobre los receptores adrenérgicos 182
Fármacos que actúan sobre las neuronas noradrenérgicas 192

15. 5-hidroxitriptamina y farmacología de la migraña 197

Resumen **197**
5-hidroxitriptamina **197**
Distribución, biosíntesis y degradación 197
Efectos farmacológicos 197
Clasificación de los receptores 5-HT 198
Fármacos que actúan sobre los receptores 5-HT 201
Migraña y otros procesos clínicos en los que interviene la 5-HT **203**
Migraña y fármacos antimigrañosos 203
Síndrome carcinoide 206
Hipertensión pulmonar 206

16. Purinas 207

Resumen **207**
Introducción **207**
Receptores purinérgicos **207**
Adenosina como mediador **207**
Adenosina y sistema cardiovascular 209
Adenosina y asma 209
Adenosina en el SNC 210
ADP como mediador **210**
ADP y plaquetas 210
ATP como mediador **210**
ATP como neurotransmisor 210
ATP en la nocicepción 210
ATP en la inflamación 210
Perspectivas futuras **211**

17. Hormonas locales 1: histamina y lípidos biológicamente activos 212

Resumen **212**
Introducción **212**
¿Qué es un «mediador»? **212**
Histamina **212**
Síntesis y almacenamiento de histamina 212
Liberación de histamina 213
Receptores de histamina 213
Acciones 213
Eicosanoides **214**
Observaciones generales 214
Estructura y biosíntesis 214
Prostanoides 214
Leucotrienos **218**
Receptores de leucotrienos 219
Acciones de los leucotrienos 219
Lipoxinas y resolvinas **220**
Factor activador de plaquetas **220**
Biosíntesis 220
Acciones y función en la inflamación 220
Comentarios finales **220**

18. Hormonas locales 2: péptidos y proteínas 222

Resumen **222**
Introducción **222**
Principios generales de la farmacología de las proteínas y los péptidos **222**
Estructura 222
Tipos de mediadores peptídicos y proteicos 222
Biosíntesis y regulación de péptidos **223**
Precursores de péptidos 223
Diversidad dentro de las familias de péptidos 224
Transporte y secreción de péptidos 224
Bradicinina **224**
Origen y formación de la bradicinina 224
Metabolismo e inactivación de la bradicinina 225
Receptores de bradicinina 225
Acciones y función en la inflamación 225
Neuropéptidos **226**
Citocinas **226**
Interleucinas y compuestos relacionados 228
Quimiocinas 228
Interferones 228
«Tormenta de citocinas» 228
Proteínas y péptidos antiinflamatorios **229**
Comentarios finales **229**

19. Cannabinoides 231

Resumen **231**
Cannabinoides derivados de plantas y sus efectos farmacológicos **231**
Efectos farmacológicos 231
Aspectos farmacocinéticos y analíticos 231
Efectos adversos 231
Tolerancia y dependencia 232

Receptores de cannabinoides **232**
Endocannabinoides **233**
Biosíntesis de endocannabinoides 233
Finalización de la señal transmitida por endocannabinoides 234
Mecanismos fisiológicos 235
Afectación patológica 235
Cannabinoides sintéticos **235**
Aplicaciones clínicas **235**

20. Óxido nítrico y mediadores relacionados 237

Resumen **237**
Introducción **237**
Biosíntesis del óxido nítrico y su control **237**
Degradación y transporte del óxido nítrico **239**
Efectos del óxido nítrico **240**
Aspectos bioquímicos y celulares 240
Efectos vasculares 241
Efectos neuronales 241
Defensa del huésped 241
Aspectos terapéuticos **242**
Óxido nítrico 242
Donantes/precursores del óxido nítrico 242
Inhibición de la síntesis del óxido nítrico 242
Potenciación o sustitución del óxido nítrico 243
Situaciones clínicas en que puede intervenir el óxido nítrico **243**
Mediadores relacionados **244**

Sección 3: **Fármacos que actúan sobre los sistemas orgánicos principales**

21. Corazón 247

Resumen **247**
Introducción **247**
Fisiología de la función cardíaca **247**
Frecuencia y ritmo cardíacos 247
Contracción cardíaca 250
Consumo miocárdico de oxígeno y flujo sanguíneo coronario 251
Control autónomo del corazón **252**
Sistema simpático 252
Sistema parasimpático 253
Péptidos natriuréticos cardíacos **254**
Cardiopatía isquémica **254**
Angina 254
Infarto de miocardio 255
Fármacos que actúan sobre la función cardíaca **255**
Fármacos antiarrítmicos 255
Fármacos que aumentan la contracción miocárdica 259
Fármacos antianginosos 260

22. Sistema vascular 265

Resumen **265**
Introducción **265**
Estructura y función vasculares **265**
Control del tono del músculo liso vascular **266**
Endotelio vascular 266
Sistema renina-angiotensina 270
Fármacos vasoactivos **271**
Fármacos vasoconstrictores 271
Fármacos vasodilatadores 272
Aplicaciones clínicas de los fármacos vasoactivos **276**
Hipertensión sistémica 276
Insuficiencia cardíaca 279
Choque y estados hipotensivos 281
Vasculopatía periférica 282
Enfermedad de Raynaud 282
Hipertensión pulmonar 282

23. Ateroesclerosis y metabolismo lipoproteico 285

Resumen **285**
Introducción **285**
Aterogénesis **285**
Transporte de lipoproteínas **286**
Dislipidemia 286
Prevención de la enfermedad ateromatosa **288**
Fármacos hipolipemiantes **289**
Estatinas: inhibidores de la HMG-CoA reductasa 289
Fibratos 290
Fármacos que inhiben la absorción de colesterol 290
Acido nicotínico 291
Derivados del aceite de pescado 291

24. Hemostasia y trombosis 293

Resumen **293**
Introducción **293**
Coagulación sanguínea **293**
Cascada de la coagulación 293
Endotelio vascular en la hemostasia y la trombosis 295
Fármacos que actúan sobre la cascada de la coagulación **296**
Defectos de la coagulación 296
Trombosis 297
Adhesión y activación plaquetaria **301**
Fármacos antiagregantes 302
Fibrinólisis (trombólisis) **304**
Fármacos fibrinolíticos 304
Fármacos antifibrinolíticos y hemostáticos 307

25. Sistema hematopoyético y tratamiento de la anemia 308

Resumen **308**
Introducción **308**
Sistema hematopoyético **308**
Tipos de anemia **308**
Fármacos hematínicos **309**
Hierro 309
Ácido fólico y vitamina B_{12} 311
Factores de crecimiento hematopoyético **312**
Eritropoyetina 313
Factores estimuladores de colonias 314
Anemia hemolítica **315**
Fármacos usados para tratar las anemias hemolíticas 315

26. Antiinflamatorios e inmunodepresores 317

Resumen **317**
Inhibidores de la ciclooxigenasa **317**
Mecanismo de acción 318
Acciones farmacológicas 320

Acciones terapéuticas 320
Algunos AINE y coxibs importantes 322
Fármacos antirreumáticos 325
Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad 326
Inmunodepresores 327
Fármacos anticitocínicos y otros biofármacos 329
Fármacos utilizados en la gota 330
Alopurinol 330
Uricosúricos 331
Colchicina 331
Antagonistas de la histamina 331
Acciones farmacológicas 332
Aspectos farmacocinéticos 332
Posibles avances futuros 333

27. Piel 335

Resumen **335**
Introducción **335**
Estructura de la piel 335
Enfermedades comunes de la piel 337
Acné 337
Rosácea 338
Calvicie e hirsutismo 338
Eccema 338
Prurito 338
Urticaria 338
Psoriasis 338
Verrugas 339
Otras infecciones 339
Fármacos que actúan sobre la piel 339
Formulación 339
Principales fármacos empleados en trastornos cutáneos 339
Antimicrobianos 339
Glucocorticoides y otros antiinflamatorios 340
Fármacos empleados para controlar el crecimiento capilar 340
Retinoides 341
Análogos de la vitamina D 341
Agentes que actúan mediante otros mecanismos 342
Comentarios finales 342

28. Aparato respiratorio 344

Resumen **344**
Fisiología de la respiración 344
Control de la respiración 344
Regulación de la musculatura, los vasos sanguíneos y las glándulas de las vías respiratorias 344
Neumopatías y su tratamiento 345
Asma bronquial 345
Fármacos utilizados para tratar y prevenir el asma 348
Asma aguda grave (estado asmático) 352
Urgencias alérgicas 352
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica 352
Surfactantes 353
Tos 353

29. Riñón y aparato urinario 355

Resumen **355**
Introducción **355**
Resumen de la función renal 355
Estructura y función de la nefrona 355
Función tubular 356
Equilibrio acidobásico 360
Equilibrio del potasio 360
Excreción de moléculas orgánicas 360
Péptidos natriuréticos 361
Prostaglandinas y función renal 361
Fármacos que actúan sobre el riñón 361
Diuréticos 361
Fármacos que modifican el pH de la orina 365
Fármacos que modifican la excreción de moléculas orgánicas 365
Fármacos utilizados en la insuficiencia renal 365
Hiperfosfatemia 365
Hiperpotasemia 366
Fármacos utilizados en trastornos del aparato genitourinario 366

30. Aparato digestivo 367

Resumen **367**
Inervación y hormonas del aparato digestivo 367
Control neuronal 367
Control hormonal 367
Secreción gástrica 367
Regulación de la secreción ácida de las células parietales 367
Coordinación de los factores que regulan la secreción ácida 369
Fármacos empleados para inhibir o neutralizar la secreción ácida gástrica 369
Tratamiento de la infección por *helicobacter pylori* 371
Fármacos protectores de la mucosa 371
Vómitos 372
Mecanismo reflejo del vómito 372
Fármacos antieméticos 372
Motilidad del aparato digestivo 375
Laxantes 375
Fármacos que aumentan la motilidad digestiva 376
Fármacos antidiarreicos 376
Fármacos que reducen la motilidad y espasmolíticos 377
Fármacos para la enfermedad inflamatoria intestinal crónica 377
Fármacos que actúan sobre las vías biliares 378
Directrices futuras 378

31. Control de la glucemia y tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus 380

Resumen **380**
Introducción **380**
Control de la glucemia 380
Hormonas de los islotes pancreáticos 380
Insulina 380
Glucagón 384
Somatostatina 384
Amilina (polipéptido amiloide de los islotes) 385
Incretinas 385
Diabetes mellitus 385
Tratamiento de la diabetes mellitus 386
Nuevos posibles antidiabéticos 391

32. Obesidad 393

Resumen **393**
Introducción **393**
Definición de obesidad 393
La obesidad como un problema de salud 393

Mecanismos homeostáticos que controlan el equilibrio energético **394**
Función de las hormonas intestinales y de otros tipos en la regulación del peso corporal 394
Circuitos neurológicos que controlan el peso corporal y la conducta alimentaria 394
Fisiopatología de la obesidad en el ser humano **397**
Ingestión de alimentos y obesidad 397
Ejercicio físico y obesidad 398
La obesidad como una alteración del control homeostático del equilibrio energético 398
Factores genéticos y obesidad 398
Abordaje farmacológico del problema de la obesidad **399**
Supresores del apetito de acción central 399
Orlistat 399
Nuevos abordajes en el tratamiento de la obesidad **400**

33. Hipófisis y corteza suprarrenal 402

Resumen **402**
Hipófisis **402**
Hipófisis anterior 402
Hormonas hipotalámicas 402
Hormonas de la hipófisis anterior 403
Hipófisis posterior 407
Corteza suprarrenal **408**
Glucocorticoides 410
Mineralocorticoides 414
Nuevas indicaciones del tratamiento con glucocorticoides **415**

34. Tiroides 418

Resumen **418**
Síntesis, almacenamiento y secreción de hormonas tiroideas **418**
Captación del yoduro plasmático por las células foliculares 418
Oxidación de yoduro y yodación de los residuos de tirosina 418
Secreción de hormona tiroidea 418
Regulación de la función tiroidea **418**
Acciones de las hormonas tiroideas **420**
Efectos sobre el metabolismo 420
Efectos sobre el crecimiento y el desarrollo 420
Mecanismo de acción 420
Transporte y metabolismo de las hormonas tiroideas **420**
Anomalías de la función tiroidea **421**
Hipertiroidismo (tirotoxicosis) 421
Bocio simple no tóxico 421
Hipotiroidismo 421
Fármacos utilizados en las enfermedades tiroideas **421**
Hipertiroidismo 421
Hipotiroidismo 423

35. Aparato reproductor 425

Resumen **425**
Introducción **425**
Control endocrino de la reproducción **425**
Control neurohormonal del aparato reproductor femenino 425
Control neurohormonal del aparato reproductor masculino 426
Efectos de las hormonas sexuales sobre la conducta 427
Fármacos que influyen en la función reproductora **428**
Estrógenos 428
Antiestrógenos 429
Progestágenos 429
Antiprogestágenos 430
Tratamiento hormonal sustitutivo posmenopáusico 430
Andrógenos 430
Esteroides anabolizantes 431
Antiandrógenos 431
Hormona liberadora de gonadotropinas: agonistas y antagonistas 432
Gonadotropinas y análogos 432
Fármacos utilizados con fines anticonceptivos **433**
Anticonceptivos orales 433
Otros regímenes farmacológicos utilizados con fines anticonceptivos 434
Útero **435**
Motilidad uterina 435
Fármacos que estimulan el útero 435
Fármacos que inhiben la contracción uterina 436
Disfunción eréctil **436**

36. Metabolismo óseo 439

Resumen **439**
Introducción **439**
Estructura y composición del hueso **439**
Remodelado óseo **439**
Acción de células y citocinas 439
Recambio de los minerales óseos 441
Hormonas implicadas en el metabolismo y el remodelado óseos 441
Enfermedades óseas **444**
Fármacos utilizados en las enfermedades óseas **444**
Bisfosfonatos 444
Estrógenos y compuestos relacionados 445
Hormona paratiroidea y teriparatida 446
Estroncio 446
Preparados de vitamina D 446
Biofármacos 447
Calcitonina 447
Sales de calcio 447
Compuestos calcimiméticos 447
Posibles tratamientos novedosos **447**

Sección 4: **Sistema nervioso**

37. Transmisión química y acción farmacológica en el sistema nervioso central 449

Resumen **449**
Introducción **449**
Transmisión de señales químicas en el sistema nervioso **449**
Dianas para la acción farmacológica **450**
Acción farmacológica en el sistema nervioso central **451**
Barrera hematoencefálica 452
Clasificación de los psicofármacos **452**

38. Aminoácidos transmisores 454

Resumen **454**
Aminoácidos excitadores **454**
- Aminoácidos excitadores como transmisores en el SNC 454
- Metabolismo y liberación de los aminoácidos excitadores 454

Glutamato **455**
- Subtipos de receptores de glutamato 455
- Plasticidad sináptica y potenciación a largo plazo 459
- Fármacos que actúan sobre los receptores de glutamato 459

Ácido γ-aminobutírico (GABA) **462**
- Síntesis, almacenamiento y función 462
- Receptores de GABA: estructura y farmacología 462
- Fármacos que actúan sobre los receptores de GABA 464

Glicina **465**
Comentarios finales **466**

39. Otros transmisores y moduladores 467

Resumen **467**
introducción **467**
Noradrenalina **467**
- Vías noradrenérgicas en el SNC 467
- Aspectos funcionales 467

Dopamina **468**
- Vías dopaminérgicas en el SNC 469
- Receptores de dopamina 470
- Aspectos funcionales 471

5-hidroxitriptamina **472**
- Vías de la 5-HT en el SNC 473
- Receptores de la 5-HT en el SNC 473
- Aspectos funcionales 473
- Fármacos de aplicación clínica 474

Acetilcolina **474**
- Vías colinérgicas en el SNC 474
- Receptores de acetilcolina 475
- Aspectos funcionales 476

Purinas **476**
Histamina **477**
Otros mediadores del SNC **477**
- Melatonina 477
- Óxido nítrico 478
- Mediadores lipídicos 478

Mensaje final **479**

40. Enfermedades neurodegenerativas 482

Resumen **482**
Plegamiento anómalo y agregación de las proteínas en las enfermedades neurodegenerativas crónicas **482**
Mecanismos de muerte neuronal **482**
- Excitotoxicidad 484
- Apoptosis 484
- Estrés oxidativo 486

Lesión cerebral isquémica **486**
- Fisiopatología 486
- Métodos terapéuticos 487

Enfermedad de Alzheimer **487**
- Patogenia de la enfermedad de Alzheimer 488
- Métodos terapéuticos 489

Enfermedad de Parkinson **491**
- Características de la enfermedad de Parkinson 491
- Patogenia de la enfermedad de Parkinson 492
- Tratamiento farmacológico de la enfermedad de Parkinson 493

Enfermedad de Huntington **496**
Enfermedades neurodegenerativas por priones **496**

41. Anestésicos generales 498

Resumen **498**
Introducción **498**
Mecanismo de acción de los anestésicos **498**
- Liposolubilidad 498
- Efectos sobre los canales iónicos 499
- Efectos sobre el sistema nervioso 500
- Efectos sobre el sistema cardiovascular y el aparato respiratorio 500

Anestésicos por vía intravenosa **501**
- Propofol 501
- Tiopental 501
- Etomidato 502
- Otros anestésicos intravenosos 502

Anestésicos por inhalación **503**
- Aspectos farmacocinéticos 503

Anestésicos por inhalación específicos **506**
- Isoflurano, desflurano, sevoflurano, enflurano y halotano 506
- Óxido nitroso 507

Anestesia balanceada **507**

42. Analgésicos 509

Resumen **509**
Mecanismos neuronales del dolor **509**
- Neuronas aferentes nociceptivas 509
- Modulación en la vía nociceptiva 510
- Dolor neuropático 512
- Transmisión de señales químicas en la vía nociceptiva 513

Analgésicos **515**
- Fármacos opioides 515
- Paracetamol 526
- Tratamiento del dolor neuropático 527
- Otros fármacos contra el dolor 528

Nuevos enfoques **529**

43. Anestésicos locales y otros fármacos que afectan a los canales de sodio 530

Resumen **530**
Anestésicos locales **530**
- Aspectos químicos 530
- Mecanismo de acción 530
- Aspectos farmacocinéticos 533
- Nuevos enfoques 533

Otros fármacos que actúan sobre los canales de sodio **534**
- Tetrodotoxina y saxitoxina 534
- Fármacos que actúan sobre la compuerta del canal de sodio 535

44. Ansiolíticos e hipnóticos 536

Resumen **536**
Naturaleza y tratamiento de la ansiedad **536**
Valoración de la actividad ansiolítica **536**
Modelos animales de ansiedad 536
Pruebas en humanos 537
Fármacos utilizados para tratar la ansiedad **538**
Benzodiacepinas y afines 538
Buspirona 543
Otros fármacos potencialmente ansiolíticos 544
Fármacos usados para tratar el insomnio (hipnóticos) **544**

45. Antiepilépticos 546

Resumen **546**
Introducción **546**
Naturaleza de la epilepsia **546**
Tipos de epilepsia 546
Mecanismos neuronales y modelos animales de epilepsia 548
Antiepilépticos **549**
Carbamacepina 552
Fenitoína 553
Valproato 554
Etosuximida 554
Fenobarbital 554
Benzodiacepinas 555
Antiepilépticos más recientes 555
Desarrollo de nuevos fármacos 556
Otras aplicaciones de los fármacos antiepilépticos 557
Fármacos antiepilépticos y embarazo 557
Espasmo muscular y relajantes musculares **557**

46. Antipsicóticos 559

Resumen **559**
Introducción **559**
Naturaleza de la esquizofrenia **559**
Etiología y patogenia de la esquizofrenia 560
Antipsicóticos **562**
Clasificación de los antipsicóticos 562
Eficacia clínica 562
Propiedades farmacológicas 565
Efectos adversos 566
Aspectos farmacocinéticos 567
Perspectivas futuras **568**

47. Antidepresivos 570

Resumen **570**
Naturaleza de la depresión **570**
Teorías sobre la depresión **570**
Teoría monoaminérgica 570
Mecanismos neuroendocrinos 571
Neuroplasticidad y efectos tróficos 571
Antidepresivos **572**
Tipos de antidepresivos 572
Pruebas de los fármacos antidepresivos 573
Mecanismos de acción de los antidepresivos 577
Inhibidores de la recaptación de monoaminas 577
Antagonistas de los receptores de monoaminas 582
Inhibidores de la monoaminooxidasa 582
Agonista de la melatonina 584
Otros fármacos 584
Futuros antidepresivos 584
Tratamientos de estimulación cerebral **585**
Eficacia clínica de los tratamientos antidepresivos **585**
Otras aplicaciones clínicas de los antidepresivos **586**
Tratamiento farmacológico del trastorno bipolar **586**
Litio 586
Antiepilépticos 587
Antipsicóticos atípicos 587

48. Estimulantes del SNC y fármacos psicotomiméticos 589

Resumen **589**
Estimulantes psicomotores **589**
Anfetaminas 589
Metilfenidato 591
Modafinilo 591
Cocaína 592
Metilxantinas 593
Catinonas 594
Otros estimulantes 594
Fármacos estimulantes de los procesos cognitivos 594
Fármacos psicotomiméticos **595**
LSD, psilocibina y mescalina 595
MDMA (éxtasis) 596
ketamina y fenciclidina 596
Otros fármacos psicotomiméticos 597

49. Adicción, dependencia y abuso de las drogas 598

Resumen **598**
Uso y abuso de las drogas **598**
Administración de las drogas 598
Consecuencias nocivas de las drogas 600
Drogodependencia 600
Tolerancia 601
Métodos farmacológicos para el tratamiento de la drogadicción 603
Nicotina y tabaco **603**
Efectos farmacológicos del tabaco 604
Aspectos farmacocinéticos 605
Tolerancia y dependencia 605
Efectos nocivos del tabaquismo 606
Métodos farmacológicos para el tratamiento de la dependencia de la nicotina 607
Etanol **608**
Efectos farmacológicos del etanol 608
Aspectos farmacocinéticos 611
Tolerancia y dependencia 613
Métodos farmacológicos para el tratamiento del alcoholismo 613

Sección 5: **Fármacos utilizados en el tratamiento de las infecciones y el cáncer**

50. Principios básicos de la quimioterapia antimicrobiana 615

Resumen **615**
Antecedentes 615
Bases moleculares de la quimioterapia **615**
Reacciones bioquímicas como posibles dianas 616
Estructuras celulares como posibles dianas 620

Resistencia a los antibióticos **621**
Determinantes genéticos de la resistencia a los antibióticos 622
Mecanismos bioquímicos de la resistencia a los antibióticos 623
Estado actual de la resistencia bacteriana a los antibióticos 624

51. Antibacterianos 626

Resumen **626**
Introducción **626**
Agentes antibacterianos que interfieren en la síntesis o acción del folato **626**
Sulfamidas 626
Trimetoprim 629
Antibióticos β-lactámicos **630**
Penicilinas 630
Cefalosporinas y cefamicinas 631
Otros antibióticos β-lactámicos 632
Glucopéptidos 632
Agentes antibacterianos que actúan sobre la síntesis de proteínas bacterianas **632**
Tetraciclinas 632
Cloranfenicol 634
Aminoglucósidos 634
Macrólidos 635
Antimicrobianos que afectan a la topoisomerasa **635**
Quinolonas 635
Antibacterianos diversos y poco comunes **637**
Fármacos antimicobacterianos **638**
Fármacos utilizados en el tratamiento de la tuberculosis 638
Fármacos utilizados en el tratamiento de la lepra 640
Posibles nuevos fármacos antibacterianos **640**

52. Antivíricos 642

Resumen **642**
Información general sobre los virus **642**
Visión general de la estructura de los virus 642
Ejemplos de virus patógenos 642
Función y ciclo vital de los virus 642
Interacción huésped-virus **643**
Defensas del huésped frente a los virus 643
Estrategias del virus para evitar las respuestas del huésped 644
VIH y sida **644**
Fármacos antivíricos **645**
Inhibidores de la transcriptasa inversa 645
Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos 647
Inhibidores de la proteasa 647
Inhibidores de la ADN polimerasa 648
Inhibidores de neuraminidasa e inhibidores del desmantelamiento de la cubierta vírica 649
Fármacos que actúan a través de otros mecanismos 649
Biofármacos antivíricos 650
Otros fármacos 650
Tratamiento combinado del VIH **650**
Posibles avances en el tratamiento antivírico **651**

53. Antimicóticos 653

Resumen **653**
Hongos y micosis **653**
Fármacos utilizados para tratar las micosis **653**
Antibióticos antimicóticos 654
Antimicóticos sintéticos 655
Desarrollos futuros **657**

54. Antiprotozoarios 658

Resumen **658**
Interacciones huésped-parásito **658**
Paludismo y antipalúdicos **658**
Ciclo vital del parásito del paludismo 659
Antipalúdicos 661
Nuevos antipalúdicos potenciales 666
Amebiasis y amebicidas **666**
Tripanosomiasis y tripanocidas **667**
Otras infecciones protozoarias y fármacos utilizados para tratarlas **668**
Leishmaniosis 668
Tricomoniasis 669
Giardiasis 669
Toxoplasmosis 669
Neumocistosis 669
Desarrollos futuros **669**

55. Antihelmínticos 671

Resumen **671**
Infestaciones por helmintos **671**
Fármacos antihelmínticos **672**
Resistencia a los antihelmínticos **674**
Vacunas y otras estrategias novedosas **675**

56. Antineoplásicos 676

Resumen **676**
Introducción **676**
Patogenia del cáncer **676**
Génesis de una célula cancerosa 676
Características especiales de las células cancerosas 677
Principios generales de los citotóxicos antineoplásicos **679**
Antineoplásicos **679**
Fármacos alquilantes y compuestos relacionados 680
Antimetabolitos 683
Antibióticos citotóxicos 685
Derivados de plantas 685
Hormonas 686
Antagonistas hormonales 686
Anticuerpos monoclonales 687
Inhibidores de las proteína cinasas 687
Otros fármacos 688
Resistencia a los fármacos antineoplásicos **689**
Combinación de antineoplásicos **689**
Control de la emesis y la mielodepresión **689**
Desarrollos futuros **690**

Sección 6: **Temas especiales**

57. Efectos adversos de los fármacos 692

Resumen **692**
Introducción **692**

Clasificación de las reacciones adversas a los medicamentos **692**
Efectos adversos relacionados con la acción farmacológica conocida del fármaco 692
Efectos adversos no relacionados con la acción farmacológica conocida del fármaco 693
Toxicidad farmacológica **693**
Estudios de toxicidad 693
Mecanismos generales de lesión y muerte celular inducida por tóxicos 693
Mutagénesis y valoración del potencial genotóxico 696
Reacciones inmunitarias a fármacos **700**
Mecanismos inmunitarios 700
Formas clínicas de reacciones alérgicas a fármacos 701

58. Fármacos relacionados con estilos de vida y fármacos en el deporte 703

Resumen **703**
¿Qué son los fármacos relacionados con estilos de vida? **703**
Clasificación de los fármacos relacionados con estilos de vida **703**
Fármacos en el deporte **703**
Esteroides anabólicos 705
Somatotropina humana 706
Fármacos estimulantes 706
Conclusión **706**

59. Biofármacos y terapia génica 708

Resumen **708**
Introducción **708**
Biofármacos **708**
Proteínas y polipéptidos 709
Anticuerpos monoclonales 710
Terapia génica **711**
Administración de genes 711
Control de la expresión génica 714
Seguridad y aspectos sociales **714**
Aplicaciones terapéuticas **714**
Terapia génica para el cáncer 714
Defectos monogénicos 714
Terapia génica y enfermedades infecciosas 715
Terapia génica y enfermedades cardiovasculares 715
Abordajes con oligonucleótidos 716

60. Descubrimiento y desarrollo de fármacos 718

Resumen **718**
Estadios de un proyecto **718**
Fase de descubrimiento del fármaco 718
Desarrollo preclínico 720
Desarrollo clínico 720
Biofarmacología **721**
Aspectos comerciales **721**
Perspectivas futuras **721**
Nota final **722**

Apéndice 723
Índice alfabético 724

Prefacio a la octava edición de *Farmacología* de Rang y Dale

Al igual que sus predecesoras, esta edición no se limita a describir las acciones de los fármacos, sino que también pretende destacar igualmente los mecanismos por medio de los cuales actúan. Esto implica un análisis que no se restringe a los niveles celular y molecular, en los que el conocimiento y las técnicas avanzan con gran rapidez, sino que engloba además los mecanismos fisiológicos y las alteraciones patológicas. La farmacología se fundamenta en la terapéutica, cuyo objetivo es aminorar los efectos de la enfermedad, de modo que hemos tratado de relacionar los efectos celulares y moleculares con el abanico de efectos beneficiosos y perjudiciales que aparecen en sujetos que reciben fármacos con fines terapéuticos o de otro tipo. Los fármacos presentan un alto grado de obsolescencia, habiéndose aprobado más de 100 nuevas preparaciones desde la anterior edición de esta obra. El conocimiento de los mecanismos de acción de la clase farmacológica a la que pertenece un nuevo compuesto supone un buen punto de partida para comprenderlo y utilizarlo de manera inteligente.

La farmacología es una disciplina dinámica por sí misma y su importancia va más allá de la de constituir una base para el uso de la farmacoterapia y, en este marco, deseamos ofrecer un medio que sea útil no solo a los futuros médicos sino también a investigadores de otras disciplinas que necesiten conocer cómo actúan los fármacos. Así pues, hemos descrito, cuando resultaba procedente, el modo en el que los fármacos se usan para investigar funciones celulares o fisiológicas, incluso en los casos en los que los compuestos carecen de aplicación clínica.

Los nombres de los fármacos y los compuestos químicos relacionados se establecen por el uso y, en ocasiones, hay más de una denominación de uso habitual para cada uno de ellos. Por lo que respecta a su prescripción, es importante utilizar nombres estándar, razón por la que seguimos, en medida de lo posible, la lista de denominaciones comunes internacionales recomendadas (DCIr) de la Organización Mundial de la Salud. A veces, esto da lugar a controversias. Así, el mediador endógeno prostaglandina I_2 (su denominación estándar en la bibliografía científica) pasa a ser «epoprostenol» en la lista de las DCIr, término poco familiar para la mayoría de los investigadores científicos. En general, procuramos utilizar las DCIr en el contexto de la aplicación terapéutica aunque, en ocasiones, empleamos la denominación común para referirnos a mediadores y fármacos en los que esta última es más habitual.

La acción farmacológica únicamente puede comprenderse en el contexto de lo que está sucediendo en el organismo. De este modo, en la introducción de muchos capítulos describimos de manera sucinta los procesos fisiológicos y bioquímicos relacionados con la acción de los fármacos descritos en ellos. Las estructuras químicas de los fármacos se han incluido solo cuando esta información ayuda a comprender sus características farmacológicas y farmacocinéticas, dado que dichas estructuras son fácilmente accesibles *online*.

Se ha mantenido la organización general del libro, con secciones referidas a: 1) principios generales de la acción del fármaco; 2) mediadores químicos y mecanismos celulares por medio de los cuales los fármacos interactúan para producir sus efectos terapéuticos; 3) acción de los fármacos sobre sistemas orgánicos específicos; 4) acción de los fármacos sobre el sistema nervioso; 5) acción de los fármacos utilizados para tratar las enfermedades infecciosas y el cáncer, y 6) diversos temas específicos, tales como los efectos adversos, los usos no médicos de los fármacos, etc. Esta organización obedece a que consideramos que la acción de un fármaco ha de ser interpretada no como una mera descripción de los efectos de cada fármaco y de sus aplicaciones, sino como una intervención química que altera la red de vías de transmisión de señales subyacentes a las funciones de cualquier organismo vivo. Hemos actualizado todos los capítulos. En los capítulos 2 y 3 hemos tratado con más detalle algunas cuestiones relativas a los receptores, como el agonismo sesgado, la modulación alostérica y la desensibilización, además de renovar la sección dedicada a los receptores nucleares. El capítulo 27, dedicado a la farmacología de la piel, es nuevo en esta edición. Los capítulos 17 y 18, referidos a las hormonas locales, han sido exhaustivamente revisados. Se ha incorporado material adicional sobre los fármacos potenciadores de la función cognitiva, recogido en el capítulo 48.

A pesar de que la farmacología, al igual que otras ramas de la ciencia biomédica, se halla en continua evolución (con la adquisición de nueva información, el desarrollo de nuevos conceptos y la introducción de nuevos fármacos de aplicación clínica), hemos procurado evitar que la octava edición fuera más voluminosa que su predecesora, retirando el material desactualizado u obsoleto. También hemos recurrido con frecuencia a la exposición de textos en cuerpo menor para tratar cuestiones más especializadas o especulativas, no esenciales para el conocimiento básico, pero que consideramos útiles para los estudiantes que deseen profundizar en los temas correspondientes. A la hora de seleccionar nuevos contenidos para esta edición, hemos tenido en cuenta tanto los nuevos fármacos como hallazgos recientes que amplían los datos actuales y predicen el desarrollo de futuros productos. Hemos aportado, cuando ha sido posible, una breve descripción de nuevos tratamientos en fase de investigación. Las listas de referencia se han limitado en buena medida a la guía sobre lecturas complementarias, junto con los artículos de revisión que enumeran los artículos originales fundamentales.

AGRADECIMIENTOS

Deseamos agradecer su colaboración y asesoramiento en la preparación de esta edición a las siguientes personas: Dr. Alistair Corbett, Dra. Hannah Gill, Profesor Eamonn Kelly, Profesor Alastair Poole, Dra. Emma Robinson, Dra. Maria Usowicz y Profesora Federica Marelli-Berg. Queremos expresar nuestro reconocimiento al trabajo del equipo de Elsevier que participó en esta edición: Meghan Ziegler (editora de adquisiciones), Alexandra Mortimer (editora de desarrollo), Joanna Souch (responsable del proyecto), Brett MacNaughton (responsable de la ilustración), Peter Lamb, Antbits y Jason McAlexander (ilustradores externos), Elaine Leek (correctora externa), Marcela Holmes (correctora de pruebas externa) e Innodata Inc. (servicios externos de indexación).

Londres 2014

H. P. Rang
J. M. Ritter
R. J. Flower
G. Henderson

Página deliberadamente en blanco

1

¿Qué es la farmacología?

RESUMEN

En este capítulo introductorio explicamos el origen de la farmacología y su evolución hasta convertirse en una disciplina científica, y describimos la estructura actual de esta materia y sus conexiones con otras ciencias biomédicas. La estructura que ha surgido constituye la base para la organización del resto del libro. Los lectores con prisa por conocer la farmacología de hoy día pueden saltarse este capítulo con toda tranquilidad.

¿QUÉ ES UN FÁRMACO?

En este texto se define un fármaco como una *sustancia química de estructura conocida, diferente de un nutriente o un componente alimentario esencial,*[1] *que produce un efecto biológico cuando se administra a un ser vivo.*

Es preciso comentar algunos aspectos de interés. Los fármacos pueden ser compuestos químicos sintéticos, sustancias obtenidas a partir de plantas o animales, o moléculas sintetizadas mediante técnicas de ingeniería genética. Un *medicamento* es una preparación química que, general pero no necesariamente, contiene uno o más fármacos y cuya administración pretende provocar un efecto terapéutico. Habitualmente, los medicamentos contienen otras sustancias (excipientes, estabilizadores, disolventes, etc.) además del compuesto activo que los hacen más adecuados para su uso. Para ser considerada un fármaco, la sustancia ha de ser administrada como tal, en lugar de ser liberada a través de mecanismos fisiológicos. Muchas sustancias, como la insulina o la tiroxina, son hormonas endógenas, pero también son fármacos cuando se administran de manera intencionada. Numerosos fármacos no se utilizan como medicamentos, aunque constituyen unas herramientas de investigación de gran utilidad. En el lenguaje corriente, el término *droga* se asocia con frecuencia a sustancias adictivas, narcóticas o que alteran la mente, una desacertada connotación negativa que tiende a influir en la opinión sobre el tratamiento farmacológico. En este texto, nos referiremos principalmente a los fármacos empleados con fines terapéuticos, aunque igualmente describiremos algunos ejemplos destacados de fármacos empleados como herramientas experimentales. Los venenos, a pesar de cumplir con exactitud la definición de fármaco, no se tratan en esta obra.

ORÍGENES Y ANTECEDENTES

Podemos definir la farmacología como el estudio de los efectos de las sustancias químicas sobre las funciones de los organismos vivos. Nació como ciencia a mediados del siglo XIX, una más de las muchas ciencias biomédicas surgidas en ese período tan notable y que se basaban en los principios de la experimentación y no en dogmas preestablecidos. Mucho antes (en los albores de la civilización) ya se usaban numerosos remedios a partir de hierbas, se escribían farmacopeas y florecía el negocio de los boticarios. Sin embargo, nada parecido a los principios científicos se aplicaba a la terapéutica, conocida entonces como *materia médica*.[2] Incluso el mismo Robert Boyle, que definió las bases científicas de la química a mediados del siglo XVII, recomendaba brebajes a base de gusanos, excrementos, orina y hongos de cráneos de cadáveres como remedios terapéuticos (*A Collection of Choice Remedies,* 1692). La farmacología adquirió un mayor impulso cuando los médicos comprendieron la necesidad de mejorar los resultados de sus intervenciones terapéuticas; en aquellos tiempos, los médicos eran expertos en la observación clínica y el diagnóstico, pero se desentendían en gran medida del tratamiento.[3] Hasta finales del siglo XIX, los conocimientos sobre el funcionamiento normal y anormal del organismo eran muy rudimentarios y no constituían ni siquiera una base elemental para poder comprender los efectos de los fármacos; en aquella época se consideraba que la enfermedad y la muerte eran cuestiones casi sagradas, de las que se ocupaban las doctrinas autoritarias en lugar de los científicos. A menudo, la práctica clínica obedecía a la autoridad e ignoraba lo que parecían hechos fácilmente comprobables. Por ejemplo, se descubrió que la quina constituía un tratamiento específico y eficaz para el paludismo y Lind publicó en 1765 un protocolo excelente para su utilización. Sin embargo, Johnson afirmó en 1804 que su uso no era seguro mientras no remitiese la fiebre y recomendaba emplear en su lugar dosis altas de calomelanos (cloruro de mercurio) en las fases iniciales: un consejo mortífero seguido a ciegas durante 40 años.

La comprensión de lo que los fármacos podían y no podían hacer encontró su motivación en la práctica clínica, pero la ciencia solo se podía fundamentar en unos cimientos fisiológicos, anatomopatológicos y químicos muy sólidos. En 1858, Virchow propuso la teoría celular. En 1868 se usó por primera vez una fórmula estructural para describir un compuesto químico. En 1878, Pasteur descubrió que las bacterias podían causar enfermedades. Anteriormente, la farmacología apenas podía mantenerse de pie y tenemos que maravillarnos ante la visión tan audaz de Rudolf Buchheim, que fundó el primer instituto de farmacología (en su propia casa) en Estonia en 1847.

En sus comienzos, antes de la aparición de la química orgánica sintética, la farmacología se dedicaba exclusivamente al estudio de los efectos de las sustancias naturales, fundamentalmente extractos de plantas, y algunos compuestos químicos (principalmente tóxicos), como mercurio y arsénico. Uno de los primeros logros de la química consistió en la purificación de compuestos activos procedentes de plantas. Friedrich Sertürner, un joven boticario alemán, purificó la morfina a partir del opio en 1805. Inmediatamente después se obtuvieron

[1]Como la mayor parte de las definiciones, esta tiene sus limitaciones. Por ejemplo, existen numerosos componentes alimentarios, como el hierro y diversas vitaminas, que son utilizadas como medicamentos. Además, ciertos productos biológicos (p. ej., **epoetina**) muestran variaciones de la composición química entre lotes que afectan significativamente a sus propiedades.

[2]Este nombre se mantiene hoy en día en algunas universidades venerables, ligado a cátedras de lo que llamaríamos farmacología clínica.

[3]Oliver Wendell Holmes, un eminente médico, escribió en 1860: «… creo firmemente que si pudiéramos hundir en el mar toda la materia médica, tal como se entiende en la actualidad, sería lo mejor para el género humano y lo peor para los peces». (V. Porter, 1997.)

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

otras sustancias y, aunque se desconocía su estructura, estos compuestos demostraron que eran estas sustancias químicas, y no las fuerzas mágicas o vitales, las responsables de los efectos que los extractos de plantas producían en los organismos vivos. Los primeros farmacólogos centraron su interés en algunos fármacos obtenidos de las plantas; entre ellos están la quinina, la digital, la atropina, la efedrina, la estricnina y otros (muchos de los cuales se siguen utilizando actualmente y se convertirán en viejos amigos para cuando haya terminado de leer este libro).[4]

FARMACOLOGÍA EN LOS SIGLOS XX Y XXI

Al comenzar el siglo XX, los nuevos aires de la química sintética empezaron a revolucionar la industria farmacéutica y, con ella, la ciencia de la farmacología. Empezaron a aparecer nuevos fármacos sintéticos, como los barbitúricos y los anestésicos locales, y la era de la quimioterapia antimicrobiana comenzó cuando Paul Ehrlich descubrió en 1909 los compuestos arsenicales para el tratamiento de la sífilis. La farmacología siguió avanzando cuando Gerhard Domagk descubrió en 1935 las sulfamidas, los primeros antibióticos, y cuando Chain y Florey desarrollaron la penicilina durante la Segunda Guerra Mundial basándose en los trabajos preliminares de Fleming.

Estos ejemplos tan bien conocidos nos demuestran cómo el desarrollo de la química sintética y el renacimiento de la química natural revitalizaron espectacularmente la terapéutica en la primera mitad del siglo XX. Cada fármaco que aparecía representaba un nuevo desafío para los farmacólogos y fue entonces cuando la farmacología alcanzó verdaderamente su identidad y su estatus entre las ciencias biomédicas.

Simultáneamente a esta ingente proliferación de moléculas terapéuticas (obtenidas fundamentalmente por los químicos), que tanto hacían elucubrar a los farmacólogos, también avanzaba rápidamente la fisiología, sobre todo en relación con los mediadores químicos, que analizaremos profundamente en otra sección de este libro. En este período se descubrieron muchas hormonas, neurotransmisores y mediadores inflamatorios y se observó que la comunicación química desempeña un papel esencial en casi todos los mecanismos reguladores de nuestro organismo; todo esto originó inmediatamente un enorme campo de interés común entre la fisiología y la farmacología, ya que las interacciones entre las sustancias químicas y los organismos vivos eran exactamente lo que había preocupado a los farmacólogos desde el primer momento. Farmacólogos como Clark, Gaddum, Schild y otros se apoderaron inmediatamente del concepto de «receptores» para los mediadores químicos, propuesto por primera vez por Langley en 1905, el cual sigue siendo un tema omnipresente en la farmacología actual (como pronto descubrirá cuando aborde los dos capítulos siguientes). El concepto de receptor y las tecnologías que se han derivado del mismo han tenido una repercusión considerable en el descubrimiento y la aplicación terapéutica de nuevos fármacos. También a principios del siglo XX emergió la bioquímica como una disciplina científica independiente y el descubrimiento de las enzimas y el estudio de las vías bioquímicas aportaron nuevos datos para el conocimiento de los efectos de los fármacos. Observando el diagrama de la farmacología basado en este breve repaso a su historia (fig. 1.1) se comprueba que es una especialidad que ha evolucionado desde los antiguos remedios precientíficos hasta su aprovechamiento comercial a partir del siglo XVII y que obtuvo la respetabilidad como disciplina científica tan pronto como fue posible en el siglo XIX. La farmacología arrastra todavía vestigios de este pasado aventurero ya que la industria farmacéutica se ha convertido en un negocio enorme y gran parte de la investigación farmacológica actual se desarrolla ahora en un entorno comercial, en unas condiciones más duras y pragmáticas que las de cualquier ambiente académico.[5] Ninguna otra especialidad biomédica tiene tanta relación con el «vil metal».

PRINCIPIOS TERAPÉUTICOS ALTERNATIVOS

La medicina moderna se basa fundamentalmente en el uso de fármacos como principal herramienta terapéutica. Por supuesto, también son importantes otros recursos terapéuticos como la cirugía, la dieta, el ejercicio, los tratamientos psicológicos, etc., así como la ausencia de intervención deliberada, pero ninguno de ellos tiene tantas aplicaciones como el tratamiento farmacológico.

Antes de que aparecieran las disciplinas científicas, se intentó en innumerables ocasiones idear métodos terapéuticos, muchos de los cuales produjeron resultados aún peores que el empirismo puro. Uno de esos métodos fue la *alopatía,* adoptado por James Gregory (1753-1821). Los remedios en los que se basaba eran la sangría, los eméticos y los purgantes, que se utilizaban hasta que desaparecían los síntomas predominantes de la enfermedad. Muchos pacientes murieron a causa de tales tratamientos y como reacción en contra de estos métodos Hahnemann propuso la práctica de la *homeopatía* a comienzos del siglo XIX. Los inverosímiles principios rectores de la homeopatía son:

- Lo parecido cura lo parecido.
- La actividad puede potenciarse mediante la dilución.

Este sistema cayó rápidamente en el absurdo: por ejemplo, Hahnemann recomendaba usar diluciones farmacológicas de $1:10^{60}$, lo que equivale a una molécula en una esfera del tamaño de la órbita de Neptuno.

Muchos otros sistemas terapéuticos han surgido y desaparecido y la gran variedad de principios dogmáticos que propugnaban han obstaculizado más que favorecido el progreso de la ciencia. Actualmente, los sistemas terapéuticos que tienen sus raíces al margen de la ciencia están ganando terreno bajo la bandera genérica de la medicina «alternativa» o «complementaria». En general, rechazan el «modelo médico», que atribuye a la enfermedad una alteración subyacente de la función normal que puede definirse en términos bioquímicos

[4]Una serie de sustancias químicas alcanzaron notoriedad farmacológica mucho antes de que comenzara la era de la química sintética. El éter dietílico, preparado inicialmente como «aceite dulce de vitriolo» en el siglo XVI, y el óxido nitroso, preparado por Humphrey Davy en 1799, se empleaban para animar las fiestas antes de que fueran usados como anestésicos a mediados del siglo XIX (v. capítulo 41). El nitrito de amilo (v. capítulo 21) se obtuvo en 1859 y puede presumir de ser el primer fármaco «racional»; basándose en sus efectos fisiológicos, se pudo predecir su efecto terapéutico sobre la angina: un auténtico «fármaco de farmacólogo» y el antecesor maloliente de los nitrovasodilatadores tan utilizados actualmente. El ácido acetilsalicílico (capítulo 26), el fármaco más utilizado en toda la historia, fue sintetizado por primera vez en 1853, sin intención de aplicarlo con fines farmacológicos. Fue redescubierto en 1897 en los laboratorios de la compañía alemana Bayer, que buscaba un derivado menos tóxico del ácido salicílico. Bayer comercializó el ácido acetilsalicílico en 1899 y obtuvo una gran fortuna.

[5]Algunos de los pioneros más distinguidos de la farmacología empezaron sus carreras en la industria: por ejemplo, Henry Dale, que sentó las bases de nuestros conocimientos actuales de la transmisión química y el sistema nervioso autónomo (capítulo 12); George Hitchings y Gertrude Elion, que describieron el principio de los antimetabolitos y sintetizaron los primeros antitumorales eficaces (capítulo 56), y James Black, que obtuvo los primeros antagonistas de los receptores β-adrenérgicos e histamínicos H_2 (capítulos 13 y 17). No es casualidad que en este libro, en el que revisamos los principios científicos de la farmacología, la mayoría de nuestros ejemplos representen productos industriales y no de la naturaleza.

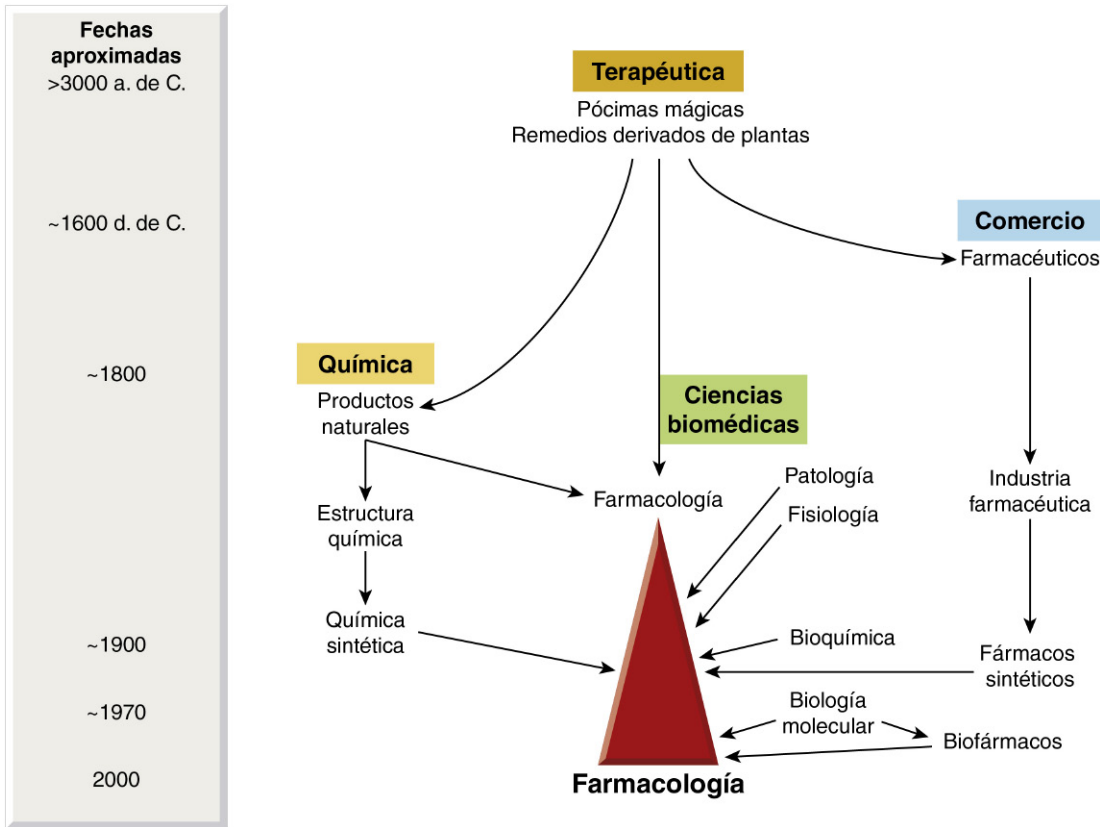


Fig. 1.1 El desarrollo de la farmacología.

o estructurales y detectarse con medios objetivos y sobre la que se puede influir favorablemente mediante las intervenciones químicas o físicas apropiadas. En su lugar, se interesan fundamentalmente en el malestar subjetivo, que puede guardar relación con la enfermedad o no. Este abandono de la objetividad a la hora de definir y cuantificar la enfermedad se acompaña de una renuncia parecida a los principios científicos a la hora de valorar la eficacia terapéutica, de modo que cualquier principio o práctica puede conseguir aceptación sin necesidad de satisfacer los requisitos de validez que convencerían a un científico crítico y cuyo cumplimiento exige la ley antes de que se pueda empezar a utilizar un nuevo fármaco. La demanda de terapias «alternativas» por parte del público general, desgraciadamente, tiene poco que ver con la eficacia demostrable.[6]

APARICIÓN DE LA BIOTECNOLOGÍA

A partir de los años ochenta, la biotecnología se convirtió en una fuente importante de nuevos agentes terapéuticos en forma de anticuerpos, enzimas y distintas proteínas reguladoras, como hormonas, factores de crecimiento y citocinas (v. Buckel, 1996; Walsh, 2003). Aunque estos productos (conocidos como *biofármacos*) suelen obtenerse por ingeniería genética y no por síntesis química, los principios farmacológicos son esencialmente los mismos que para los fármacos convencionales. En el futuro, las terapias génicas y celulares (capítulo 59), aunque todavía están en sus inicios, darán lugar a tratamientos totalmente diferentes. Los principios que regulan el diseño, la administración y el control de los genes artificiales funcionales introducidos en las células, o de las células de ingeniería introducidas en el organismo, son muy diferentes de aquellos en que se basan los tratamientos farmacológicos y necesitarán un enfoque conceptual distinto, que libros como este tendrán que incluir cada vez más si pretenden mantenerse al día en relación con los tratamientos médicos modernos.

FARMACOLOGÍA ACTUAL

Al igual que sucede con las demás disciplinas biomédicas, la farmacología no tiene unos límites claramente definidos ni constantes. Como corresponde a los pragmatistas, sus partidarios están siempre dispuestos a inmiscuirse en el terreno y las técnicas de otras disciplinas. Si alguna vez han existido unos principios conceptuales y técnicos que podrían considerar realmente propios, actualmente han menguado casi hasta la extinción y la especialidad se define mejor por su objetivo (comprender lo que los fármacos hacen a los organismos vivos y, muy especialmente, cómo se puede aprovechar su efecto para tratar las enfermedades) que por su coherencia científica.

En la figura 1.2 se muestra la estructura actual de la farmacología. La especialidad principal comprende una serie de compartimentos (neurofarmacología, inmunofarmacología, farmacocinética, etc.) que constituyen subdivisiones muy convenientes, si no estancas. Estos temas forman la materia principal del presente libro. En sus límites existen varias disciplinas solapadas que no se abordan en este libro y que establecen puentes de doble sentido entre la farmacología y otros campos de la biomedicina. La farmacología incluye más de estos que otras disciplinas. A estos límites se han sumado

[6]Antes de registrar un fármaco nuevo, la Medicines and Healthcare Regulatory Agency (MHRA) del Reino Unido exige pruebas minuciosas de su eficacia terapéutica basadas en ensayos clínicos controlados. Sin embargo, estos ensayos clínicos no son necesarios para los productos homeopáticos ni para las muchas medicinas a base de hierbas que estaban a la venta antes de la Medicines Act de 1968.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

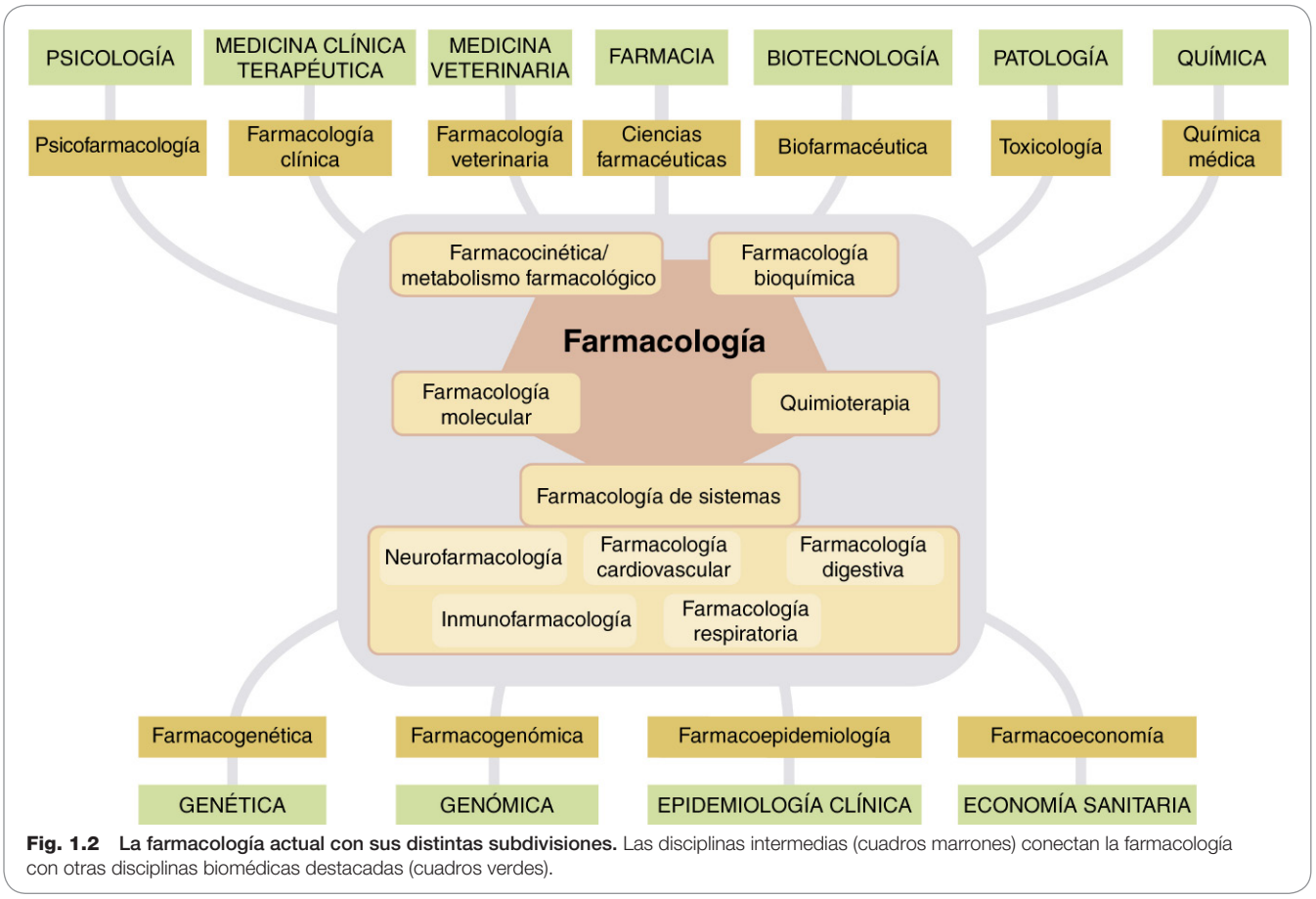


Fig. 1.2 La farmacología actual con sus distintas subdivisiones. Las disciplinas intermedias (cuadros marrones) conectan la farmacología con otras disciplinas biomédicas destacadas (cuadros verdes).

recientemente subespecialidades como la farmacogenómica, la farmacoepidemiología y la farmacoeconomía.

Biotecnología. Originalmente consistía en la producción de fármacos u otros productos útiles por medios biológicos (p. ej., la síntesis de antibióticos a partir de microorganismos o la producción de anticuerpos monoclonales). Actualmente, dentro del ámbito biomédico, la biotecnología se refiere fundamentalmente al uso de la tecnología del ADN recombinante para una gran variedad de cometidos, como la fabricación de proteínas terapéuticas, el diagnóstico, la genotipificación, la obtención de animales transgénicos, etc. Entre las numerosas aplicaciones extramédicas destacan la agricultura, la medicina forense, las ciencias medioambientales, etc.

Farmacogenética. Consiste en el estudio de las influencias genéticas en la respuesta a los fármacos, descritas en el capítulo 11. Originalmente, la farmacogenética se centró en el estudio de las reacciones idiosincrásicas familiares, en las que los individuos afectados demuestran una respuesta anormal (generalmente perjudicial) a un determinado tipo de fármaco (v. Nebert y Weber, 1990). Actualmente abarca una mayor variedad de respuestas farmacológicas, con unas bases genéticas más complejas.

Farmacogenómica. Este nombre de reciente acuñación se solapa con la farmacogenética y describe el uso de la información genética para elegir el tratamiento farmacológico más indicado en cada caso. Se basa en la suposición de que es posible predecir la respuesta de los diferentes individuos a los fármacos si se conoce su configuración genética. El número de ejemplos que respaldan esta noción se incrementa con gran rapidez (v. capítulo 11). Hasta ahora, corresponden fundamentalmente a polimorfismos genéticos de enzimas metabolizadoras de fármacos o de receptores de fármacos. En última instancia, la vinculación de variaciones genéticas específicas con modificaciones del efecto terapéutico o no deseado de un fármaco determinado debería permitirnos adaptar las opciones terapéuticas al genotipo de un sujeto. Las mejoras continuadas en el coste y viabilidad de la obtención de genotipos individuales aumentarán su aplicabilidad, potencialmente con consecuencias de largo alcance para la terapéutica (v. capítulo 11).

Farmacoepidemiología. Es el estudio de los efectos de los fármacos en la población (v. Strom, 2005). Analiza la variabilidad de los efectos farmacológicos entre los individuos de una población y entre las distintas poblaciones. Está adquiriendo una importancia creciente para las autoridades que deciden si los nuevos fármacos reciben autorización para su uso terapéutico. Considérese que aunque el efecto promedio de un fármaco pueda ser satisfactorio, la variabilidad entre personas o poblaciones le resta utilidad. Los estudios farmacoepidemiológicos también tienen en cuenta el cumplimiento del tratamiento por el paciente y otros factores que actúan cuando se usa el fármaco en la vida real.

Farmacoeconomía. Esta rama de la economía sanitaria cuantifica en términos económicos los costes y los beneficios de los fármacos para usos terapéuticos. Tuvo su origen en el interés de muchos gobiernos en prestar una asistencia sanitaria adecuada con los ingresos fiscales disponibles y en saber qué medios terapéuticos resultan más rentables. Por supuesto, estos temas generan controversias airadas, ya que lo que se persigue en última instancia es dar un valor monetario a la salud y la longevidad. Como en el caso de la farmacoepidemiología, las autoridades solicitan análisis económicos cada vez con mayor frecuencia y buscan pruebas de ventajas particulares antes de decidir si conceden licencias de comercialización. Para más información acerca de este tema tan complejo, véanse Drummond et al. (1997) y Rascati (2009).

BIBLIOGRAFÍA Y LECTURAS RECOMENDADAS

Buckel, P., 1996. Recombinant proteins for therapy. Trends Pharmacol. Sci. 17, 450-456. (*Thoughtful review of the status of, and prospects for, protein-based therapeutics*)

Drummond, M.F., O'Brien, B., Stoddart, G.I., Torrance, G.W., 1997. Methods for the Economic Evaluation of Healthcare Programmes. Oxford University Press, Oxford. (*Coverage of the general principles of evaluating the economic costs and benefits of healthcare, including drug-based therapeutics*)

Nebert, D.W., Weber, W.W., 1990. Pharmacogenetics. In: Pratt, W.B., Taylor, P. (Eds.), Principles of Drug Action. third ed. Churchill Livingstone, New York. (*A detailed account of genetic factors that affect responses to drugs, with many examples from the pregenomic literature*)

Porter, R., 1997. The Greatest Benefit to Mankind. Harper-Collins, London. (*An excellent and readable account of the history of medicine, with good coverage of the early development of pharmacology and the pharmaceutical industry*)

Rascati, K.L., 2009. Essentials of Pharmacoeconomics. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.

Strom, B.L. (Ed.), 2005. Pharmacoepidemiology. fourth ed. Wiley, Chichester. (*A multiauthor book covering all aspects of a newly emerged discipline, including aspects of pharmacoeconomics*)

Walsh, G., 2003. Biopharmaceuticals: Biochemistry and Biotechnology. Wiley, Chichester. (*Good introductory textbook covering many aspects of biotechnology-based therapeutics*)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

2 Cómo actúan los fármacos: principios generales

RESUMEN

La farmacología se convirtió realmente en una ciencia cuando se pasó de describir lo que hacen los fármacos a explicar cómo funcionan. En este capítulo revisaremos algunos principios generales en los que se basa la interacción entre los fármacos y los sistemas vivos (en el capítulo 3 se analizan más detalladamente los aspectos moleculares). Tras describir la interacción entre fármacos y células revisaremos con mayor detalle los diferentes tipos de interacciones fármaco-receptor. Aún estamos muy lejos de poder predecir los efectos farmacológicos de una sustancia química nueva o de diseñar *ab initio* un producto químico para conseguir un efecto terapéutico determinado; no obstante, sí que podemos definir algunos principios generales importantes, lo que constituye nuestro objetivo en este capítulo.

INTRODUCCIÓN

Para empezar, tenemos que dar las gracias a Paul Ehrlich por insistir en que es posible explicar la acción de los fármacos en lo que se refiere a interacciones químicas convencionales entre fármacos y tejidos, y por rebatir la idea de que algunos fármacos precisen la intervención de «fuerzas vitales» mágicas, y no de principios físicos y químicos, para explicar su notable potencia y especificidad. Aunque muchos fármacos producen efectos en dosis y concentraciones extraordinariamente bajas, una concentración reducida sigue equivaliendo a una cantidad enorme de moléculas. Una gota de una solución de un fármaco a tan solo 10^{-10} mol/l sigue conteniendo unas 3×10^9 moléculas del fármaco; por consiguiente, no es ningún misterio que pueda producir una respuesta farmacológica evidente. Algunas toxinas bacterianas (p. ej., toxina diftérica) actúan con tanta precisión que una sola molécula que capte una célula diana basta para originar su muerte.

Uno de los axiomas básicos de la farmacología establece que las moléculas del fármaco deben ejercer alguna influencia química sobre uno o más componentes celulares para producir una respuesta farmacológica. En otras palabras, las moléculas del fármaco deben estar suficientemente próximas a las moléculas que constituyen las células para que ambas interactúen químicamente de forma que la función de estas últimas se vea alterada. Por supuesto, el número de moléculas del organismo supera con creces el de las moléculas del fármaco y, si estas simplemente se distribuyeran al azar, las probabilidades de interactuar con cualquier tipo determinado de molécula celular serían despreciables. Por consiguiente, para que aparezca un efecto farmacológico se necesita en general que las moléculas del fármaco se distribuyan de forma no uniforme por el organismo o los tejidos, lo que equivale a decir que las moléculas del fármaco deben «unirse» a determinados componentes de las células y los tejidos para ejercer un efecto. Ehrlich lo resumía con las siguientes palabras: «*Corpora non agunt nisi fixata*» (en el presente contexto: «Un fármaco no funcionará a menos que se una»).[1]

Esos importantes lugares de unión se denominan, a menudo, «dianas farmacológicas» (una clara alusión a la famosa expresión de Ehrlich «balas mágicas» para describir la capacidad de los antimicrobianos). Los mecanismos por los que la asociación de una molécula de fármaco y su diana dan lugar a una respuesta fisiológica constituyen el principal impulso de la investigación farmacológica. La mayoría de las dianas farmacológicas son proteínas. Incluso los anestésicos generales (v. capítulo 41), de los que durante mucho tiempo se pensó que provocaban sus efectos al interactuar con los lípidos de las membranas, interactúan fundamentalmente con las proteínas de las membranas (v. Franks, 2008).

Todas las reglas tienen sus excepciones y muchos antibióticos y antitumorales (capítulos 51 y 56), así como algunos productos mutágenos y cancerígenos (capítulo 57), interactúan directamente con el ADN, no con las proteínas; los bisfosfonatos, usados para tratar la osteoporosis (capítulo 36), se unen a las sales cálcicas de la matriz ósea y ejercen un efecto tóxico sobre los osteoclastos, de manera muy parecida a un raticida. También hay excepciones en la nueva generación de *biofármacos,* que incluyen ácidos nucleicos, proteínas y anticuerpos (v. capítulo 59).

PROTEÍNAS DIANA PARA LA UNIÓN DE LOS FÁRMACOS

Son cuatro los tipos de proteínas reguladoras que suelen actuar como diana primaria de los fármacos:

- Receptores.
- Enzimas.
- Moléculas transportadoras.
- Canales iónicos.

Por otra parte, muchos se unen (además de a sus dianas primarias) a proteínas plasmáticas (v. capítulo 8) y a diversas proteínas celulares, sin producir efectos fisiológicos evidentes. No obstante, la generalización de que la mayoría de los fármacos actúan sobre uno de los cuatro tipos de proteínas citados anteriormente representa un punto de partida aceptable.

En los capítulos 3 y 4 se analizan más detalladamente los mecanismos por los que esas uniones desencadenan respuestas celulares.

RECEPTORES DE FÁRMACOS

¿QUÉ SIGNIFICA RECEPTORES?

▼ Como se ha comentado en el capítulo 1, el concepto de receptor reviste una importancia clave en la farmacología; este término se emplea más a menudo para referirse a las moléculas diana a través de las cuales producen sus efectos diversos mediadores fisiológicos solubles (hormonas, neurotransmisores, mediadores inflamatorios,

[1]Si uno busca bien, puede encontrar algunas excepciones al axioma de Ehrlich, es decir, fármacos que actúan sin unirse a ningún componente tisular (p. ej., diuréticos osmóticos, purgantes osmóticos, antiácidos, quelantes de metales pesados). No obstante, el principio sigue teniendo validez para la inmensa mayoría de los fármacos.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Objetivos de la acción farmacológica



- Un fármaco es una sustancia química aplicada a un sistema fisiológico que modifica su función de manera específica.
- Salvo contadas excepciones, los fármacos actúan sobre proteínas diana:
  - Receptores.
  - Enzimas.
  - Transportadores.
  - Canales iónicos.
- El término *receptor* posee varios significados. En farmacología, describe las moléculas proteicas encargadas de reconocer y responder a señales químicas endógenas. Otras moléculas con las que interaccionan los fármacos para originar sus efectos se denominan *dianas farmacológicas.*
- La especificidad es recíproca: cada tipo de fármaco se une solo a determinadas moléculas diana y cada tipo de molécula diana reconoce únicamente a determinados tipos de fármacos.
- Ningún fármaco tiene una acción totalmente específica. En muchos casos, al aumentar la dosis de un fármaco, este se une también a otras proteínas diana distintas de la principal, y esto puede dar lugar a efectos secundarios.

etc.). Este libro contiene múltiples ejemplos, como los receptores de acetilcolina, citocinas, esteroides y hormona del crecimiento, y por lo general el término *receptor* indica una molécula de reconocimiento para un mediador químico a través de la cual se transmite la respuesta.

En algunas ocasiones, el término «receptor» se emplea para señalar *cualquier* molécula diana a la que deba unirse una molécula de fármaco (es decir, un compuesto exógeno en lugar de un mediador endógeno) con el fin de producir su efecto específico. Por ejemplo, el canal de sodio sensible al voltaje recibe el nombre de «receptor» de **anestésicos locales** (v. capítulo 43) o bien la enzima reductasa de dihidrofolato se denomina «receptor» de **metotrexato** (capítulo 50). En este contexto conviene utilizar el término *diana farmacológica.*

En el ámbito más general de la biología celular, el término receptor describe diversas moléculas de superficie celular (como *receptores de linfocitos T, integrinas, receptores Toll,* etc.; v. capítulo 6) implicadas en las interacciones célula-célula que son importantes desde el punto de vista de la inmunología, el crecimiento, la migración y la diferenciación celulares y algunas de las cuales están comenzando a actuar como dianas farmacológicas. Estos receptores se diferencian de los receptores farmacológicos convencionales en su capacidad de respuesta a proteínas unidas a superficies celulares o estructuras extracelulares en lugar de a mediadores solubles.

A menudo, algunas proteínas transportadoras se denominan receptores, como el *receptor de lipoproteínas de baja densidad* que interviene en el metabolismo lipídico (capítulo 23) y el *receptor de transferrina* que participa en la absorción del hierro (capítulo 25). Estas moléculas apenas poseen algún rasgo en común con los receptores farmacológicos. Aunque notablemente distintos de ellos, estas proteínas desempeñan un papel destacado en la acción de fármacos como las *estatinas* (capítulo 23).

RECEPTORES EN SISTEMAS FISIOLÓGICOS

Los receptores constituyen un elemento destacado del sistema de comunicación química utilizado por los organismos multicelulares para coordinar las actividades de sus células y órganos. Sin ellos, no podríamos funcionar.

La acción de la **adrenalina** en el corazón pone de manifiesto algunos rasgos clave de los receptores. La adrenalina se une en primer lugar a una proteína receptora (el receptor *β-adrenérgico;* v. capítulo 14) que actúa como lugar de reconocimiento de esta y otras catecolaminas. Su unión al receptor pone en marcha una cadena de reacciones (v. capítulo 3) que producen un incremento de la potencia y la velocidad de los latidos cardíacos. En ausencia de adrenalina, el receptor se mantiene inactivo. Este mecanismo rige la actividad de casi todos los receptores de mediadores endógenos (hormonas, neurotransmisores, citocinas, etc.) aunque se conocen algunos ejemplos (v. capítulo 3) de receptores «constitutivamente activos», es decir, que ejercen una influencia de control incluso cuando no está presente ningún mediador químico.

Es preciso diferenciar los *agonistas,* los cuales «activan» los receptores, y los *antagonistas,* los cuales pueden combinarse en el mismo lugar sin provocar la activación e inhiben el efecto de los agonistas sobre ese receptor. La distinción entre agonistas y antagonistas solo es válida para los receptores farmacológicos; no tiene sentido hablar de «agonistas» en las demás clases de dianas de fármacos descritas anteriormente.

Las características de los receptores farmacológicos y los términos habitualmente aplicados a ellos se describieron por Neubig et al. (2003). Por su parte, Rang (2006) analiza los orígenes del concepto de receptor y su importancia farmacológica.

ESPECIFICIDAD DE LOS FÁRMACOS

Para que un fármaco tenga alguna utilidad terapéutica o científica, debe actuar selectivamente sobre determinadas células o tejidos. En otras palabras, debe demostrar una especificidad elevada por un lugar de unión. Por otro lado, las proteínas que actúan como diana para un fármaco suelen mostrar una gran especificidad por el ligando; únicamente reconocen un tipo de ligando.

Estos principios de especificidad por el lugar de unión y por el ligando se evidencian claramente en la acción de un mediador como la **angiotensina** (capítulo 22). Este péptido actúa intensamente sobre la musculatura lisa vascular y el túbulo renal, pero apenas tiene efectos sobre otros tipos de músculo liso o el epitelio intestinal. Otros mediadores actúan sobre un espectro de células y tejidos bastante diferente y, en cada caso, el patrón depende de la expresión específica de los receptores proteicos de los distintos mediadores. Un cambio químico muy pequeño, como la conversión de uno de los aminoácidos de la angiotensina de la forma L a la forma D o la eliminación de un aminoácido de la cadena, puede inactivar totalmente la cadena, ya que el receptor no se une a la forma alterada. La especificidad complementaria de los ligandos y los lugares de acción, que permite que las proteínas reconozcan con total exactitud a moléculas específicas, es un factor esencial para poder explicar muchos de los fenómenos farmacológicos. No exageramos si decimos que la capacidad de las proteínas para interactuar de manera muy selectiva con otras moléculas (incluidas otras proteínas) representa la base de los organismos vivos. En este libro mencionaremos repetidas veces su importancia para comprender las acciones farmacológicas.

Por último, conviene destacar que ningún fármaco actúa con una especificidad absoluta. Así, por ejemplo, los antidepresivos tricíclicos (capítulo 47) bloquean los transportadores de monoaminas, pero destacan igualmente por originar efectos secundarios (p. ej., xerostomía) debido a su capacidad para bloquear distintos receptores. En general, cuanto menor es la potencia de un fármaco y mayor es la dosis que se necesita, mayores son las probabilidades de que tengan importancia otros lugares de acción al margen del primario. En términos clínicos, esto suele asociarse a la aparición de efectos secundarios adversos, de los que no carece ningún fármaco.

Desde los años setenta, la investigación farmacológica ha logrado identificar las proteínas diana de muchos tipos de fármacos. Actualmente sabemos que fármacos tales como los analgésicos opiáceos (capítulo 42), los cannabinoides (capítulo 19) y los tranquilizantes benzodiacepínicos (capítulo 44), que tienen unos efectos perfectamente conocidos desde hace muchos años, se unen a receptores claramente definidos, que han sido caracterizados plenamente mediante técnicas de clonación génica y cristalografía de proteínas (v. capítulo 3).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

CLASIFICACIÓN DE LOS RECEPTORES

▼Poder relacionar la acción de un fármaco con un receptor determinado nos ayuda considerablemente a clasificar y mejorar el diseño de ese fármaco. Por ejemplo, el análisis farmacológico de las acciones de la histamina (v. capítulo 17) demostró que algunos de sus efectos (los H_1, como la contracción del músculo liso) eran notablemente contrarrestados por los antagonistas histamínicos competitivos conocidos entonces. Black et al. señalaron en 1970 que los demás efectos de la histamina, que incluían su efecto estimulante sobre la secreción gástrica, podían deberse a un segundo tipo de receptor histamínico (H_2). Investigando distintos análogos de la histamina observaron que algunos presentaban selectivamente efectos H_2 y muy poca actividad H_1. Al analizar qué partes de la molécula de la histamina conferían este tipo de especificidad, pudieron desarrollar antagonistas selectivos H_2 que bloqueaban potentemente la secreción gástrica, un descubrimiento de enorme importancia terapéutica (capítulo 30).[2] Posteriormente se descubrieron otros dos tipos más de receptores histamínicos (H_3 y H_4).

La clasificación de los receptores basada en las respuestas farmacológicas sigue siendo muy práctica y muy utilizada. Nuevos enfoques experimentales han originado otros criterios en los que basar la clasificación de los receptores. La medición directa de la unión de los ligandos a los receptores (v. más adelante) ha permitido definir muchos subtipos nuevos de receptores, unos subtipos que no se podían distinguir fácilmente estudiando los efectos de los fármacos. La clonación molecular (v. capítulo 3) ofrece unas bases totalmente nuevas para una clasificación mucho más detallada que la que se puede obtener mediante los análisis farmacológicos. Finalmente, el análisis de las vías bioquímicas relacionadas con la activación de los receptores (v. capítulo 3) ofrece otra base más para la clasificación.

Esta profusión de datos permitió que la clasificación de los receptores se volviera repentinamente mucho más prolija, con una proliferación de subtipos de receptores para todos los tipos de ligandos fundamentales. Como empezaron a surgir clasificaciones moleculares y bioquímicas alternativas que eran incompatibles con las clases aceptadas de receptores definidos farmacológicamente, la International Union of Basic and Clinical Pharmacology (IUPHAR) encargó a grupos de expertos que elaboraran clasificaciones consensuadas de receptores para los tipos principales, teniendo en cuenta la información farmacológica, molecular y bioquímica disponible. Estos expertos se enfrentan a un trabajo difícil; sus conclusiones no serán perfectas ni definitivas, pero son esenciales para garantizar una terminología coherente. Para un estudiante esto puede parecer un ejercicio arcano de taxonomía, que genera mucho detalle pero arroja poca luz. Existe el peligro de que las listas aburridas de nombres, acciones y efectos secundarios de fármacos que solían recargar la asignatura sean sustituidas por tablas exhaustivas de receptores, ligandos y vías de transducción. En este libro hemos intentado evitar los detalles por sí mismos e incluimos solo aquella información sobre la clasificación de los receptores con interés inherente o que nos ayude a explicar las acciones de fármacos importantes. Se dispone de una completa base de datos sobre las clases de receptores conocidas (v. www.guidetopharmacology.org/), así como resúmenes periódicamente actualizados (Alexander et al., 2009).

INTERACCIONES FÁRMACO-RECEPTOR

Cuando una molécula del fármaco ocupa un receptor puede *activar* o no dicho receptor. Con activación queremos decir que el receptor se ve afectado por la molécula unida de una forma tal que su funcionamiento respecto a la célula se modifica y se produce una respuesta tisular. En el capítulo 3 revisamos los mecanismos moleculares relacionados con la activación de los receptores. La unión y la activación representan dos etapas diferentes en la producción de la respuesta mediada por el receptor por parte de un agonista (fig. 2.1). Se denomina *antagonista de un receptor* al fármaco que se une sin activarlo y evita de ese modo la unión del agonista. La tendencia de un fármaco a unirse a los receptores depende de su *afinidad,* mientras que la tendencia a activarlo una vez que se une depende de su *eficacia.* Estos términos se definen con mayor precisión más adelante. Generalmente, los fármacos muy potentes tienen una gran afinidad por los receptores y ocupan una proporción importante de los mismos incluso a concentraciones bajas. Los agonistas poseen también una eficacia elevada, mientras que los antagonistas tienen una actividad intrínseca o eficacia nula en el caso más simple. Los fármacos con una eficacia intermedia (de modo que incluso ocupando el 100% de los receptores producen una respuesta submáxima de los tejidos) reciben el nombre de *agonistas parciales,* para distinguirlos de los *agonistas puros,* que poseen una eficacia suficiente para desencadenar una respuesta tisular máxima. Aunque ahora los veamos como una descripción excesivamente simplificada de los fenómenos que tienen lugar en las moléculas (v. capítulo 3), estos conceptos constituyen una base muy útil para la caracterización de los efectos farmacológicos.

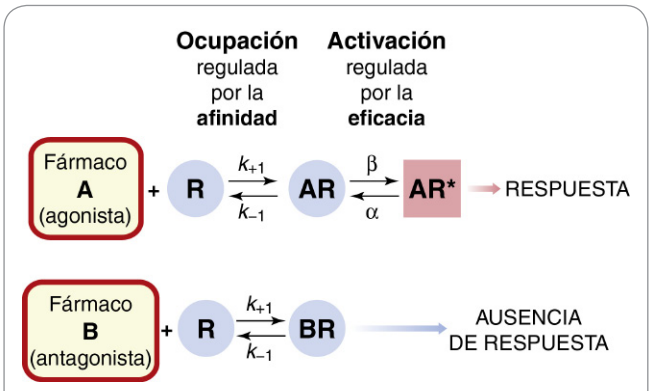


Fig. 2.1 Distinción entre la unión del fármaco y la activación del receptor. El ligando A es agonista, debido a que cuando se une, el receptor (R) tiende a activarse, mientras que el ligado B es un antagonista, dado que la unión no induce activación. Es importante tener en cuenta que, para la mayoría de los fármacos, unión y activación son procesos dinámicos reversibles. Las constantes de velocidad k_{+1}, k_{-1}, α y β para los pasos de unión, disociación y activación varían según el fármaco. Para un antagonista, que no activa el receptor, β = 0.

A continuación analizaremos algunos aspectos con mayor detalle, como la unión de los fármacos, las curvas de concentración-efecto de los agonistas, el antagonismo competitivo, los agonistas parciales y la naturaleza de la eficacia. Conviene comprender cualitativamente estos conceptos por muchas razones, aunque para un análisis más detallado se requiere una formulación cuantitativa (v. más adelante).

UNIÓN DE LOS FÁRMACOS A LOS RECEPTORES

▼A menudo es posible medir directamente la unión de los fármacos a los receptores utilizando moléculas del fármaco (agonistas o antagonistas) marcadas con uno o más átomos radiactivos (normalmente H^3, C^{14} o I^{125}). El método habitual consiste en incubar muestras del tejido (o fragmentos de membranas) con distintas concentraciones de fármaco radiactivo hasta alcanzar un equilibrio (es decir, cuando las velocidades de asociación [unión] y de disociación [separación] son iguales). La radiactividad unida se mide tras la eliminación del sobrenadante.

En estos experimentos se produce una determinada cantidad de unión específica (es decir, unión a receptores, que es saturable porque el número de receptores del tejido es finito) y cierta cantidad de «unión inespecífica» (fármaco captado por estructuras distintas de receptores que normalmente no es saturable en las concentraciones utilizadas en esos estudios), que empaña el componente específico y debe mantenerse en el mínimo posible. Para calcular la cantidad de unión inespecífica se mide la radiactividad captada en presencia de una concentración saturante de un ligando (no radiactivo) que inhibe completamente la unión del fármaco radiactivo a los receptores y deja solo el componente inespecífico. A continuación se resta

[2]Por este trabajo y el desarrollo de antagonistas del receptor β-adrenérgico usando una estrategia experimental similar, sir James Black recibió el Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1988.

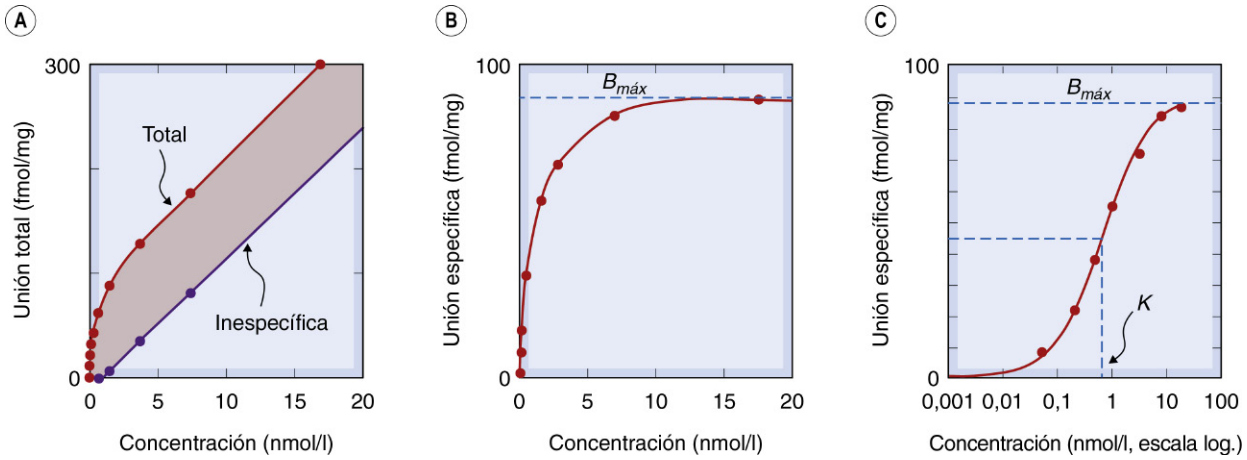


Fig. 2.2 Medición de la unión al receptor (receptores β-adrenérgicos de las membranas celulares cardíacas). El ligando era [H^3]-cianopindolol, un derivado de pindolol (v. capítulo 14). [**A**] Medición de las uniones total e inespecífica en equilibrio. La unión inespecífica se mide en presencia de una concentración saturante de un agonista no radiactivo de receptores β-adrenérgicos, que impide que el ligando radiactivo se una a los receptores β-adrenérgicos. La diferencia entre las dos líneas representa la unión específica. [**B**] Representación gráfica de la unión específica en función de la concentración. La curva es una hipérbola rectangular (ecuación 2.5). [**C**] Unión específica representada al igual que en [**B**] frente a la concentración en escala logarítmica. La curva sigmoidea es una *curva logística* que representa la escala logarítmica de la hipérbola rectangular mostrada en [**B**], a partir de la cual es posible determinar los parámetros de unión *K* y $B_{máx}$.

esta cantidad de la unión total para obtener un cálculo aproximado de la unión específica (fig. 2.2). La *curva de unión* (v. fig. 2.2B, C) define la relación existente entre la concentración y la cantidad de fármaco unido (B) y en la mayoría de los casos coincide bastante con la relación prevista teóricamente (v. fig. 2.13), lo que permite calcular la afinidad del fármaco por los receptores, así como la *capacidad de unión* ($B_{máx}$), que representa la densidad de receptores en el tejido. Combinadas con estudios funcionales, las mediciones de la unión han resultado de gran utilidad. Por ejemplo, han confirmado la veracidad de la *hipótesis de los receptores de reserva* (v. más adelante) en los receptores muscarínicos del músculo liso; en general, se observa que los agonistas se unen con una afinidad bastante baja y aparece un efecto biológico con una ocupación reducida de los receptores. También se ha comprobado en el músculo esquelético y otros tejidos que la desnervación incrementa el número de receptores en las células diana, un hallazgo responsable (al menos en parte) del fenómeno de la *hipersensibilidad por desnervación*. En términos más generales, parece que los receptores tienden a aumentar en número (normalmente a lo largo de varios días) cuando falta o escasea la hormona o el transmisor pertinente, y a disminuir en caso de producirse un exceso, un proceso de adaptación a los fármacos o a las hormonas como consecuencia de su administración continuada (v. más adelante).

Las técnicas de imagen no invasivas, como la *tomografía por emisión de positrones* (PET) también pueden emplearse para investigar la distribución de los receptores en estructuras como el cerebro humano vivo. Esta técnica se ha utilizado, por ejemplo, para medir el grado de bloqueo de los receptores de dopamina producido por los fármacos antipsicóticos en el cerebro de los pacientes esquizofrénicos (v. capítulo 46).

Las curvas de unión de los agonistas a menudo revelan una aparente heterogeneidad entre los receptores. Por ejemplo, la unión de un agonista a los receptores muscarínicos (capítulo 13), y también a los β-adrenérgicos (capítulo 14), indica que existen al menos dos poblaciones de lugares de unión con diferentes afinidades. Esto puede deberse a que los receptores pueden existir en forma libre o unidos en la membrana a otra macromolécula, la proteína G (v. capítulo 3), que forma parte del sistema de transducción mediante el que el receptor ejerce su efecto regulador. La unión de los antagonistas no es tan compleja, debido probablemente a que por su naturaleza no se acoplan secundariamente a la proteína G. Dado que la unión a agonistas da lugar a la activación, la afinidad por los agonistas ha demostrado ser un concepto sorprendentemente esquivo, sobre el que los diletantes suelen polemizar.

RELACIÓN ENTRE CONCENTRACIÓN Y EFECTO DEL FÁRMACO

Aunque la unión puede medirse directamente, lo que suele interesar es una respuesta biológica, como un aumento de la presión arterial, la contracción o relajación de una tira de músculo liso en un baño para órganos, la activación de una enzima o una respuesta conductual; esto suele representarse gráficamente en forma de una *curva de concentración-efecto (in vitro)* o de *curva de dosis-respuesta (in vivo)*, como se ve en la figura 2.3. Esta curva nos permite calcular el *efecto máximo* que puede producir el fármaco ($E_{máx}$) y la concentración o dosis necesaria para lograr el 50% de dicho efecto máximo (EC_{50} o ED_{50}). A menudo se usa una escala logarítmica para la concentración o la dosis. Esto transforma la curva de una hipérbola rectangular a una curva sigmoidea cuya porción media es básicamente lineal (la importancia de la pendiente de la porción lineal quedará patente en próximas secciones del capítulo, cuando abordemos el antagonismo y los agonistas parciales). Los parámetros de $E_{máx}$, EC_{50} y pendiente son útiles para comparar fármacos distintos que producen efectos cualitativamente similares (v. fig. 2.7 y capítulo 7). Aunque se parecen a las curvas de unión de la figura 2.2C, las de concentración-efecto no pueden utilizarse para medir la afinidad de los fármacos agonistas por sus receptores, ya que la respuesta fisiológica producida no es, en general, directamente proporcional al grado de ocupación. Esto suele ocurrir porque la respuesta máxima de un tejido puede estar producida por agonistas cuando están unidos a menos del 100% de los receptores. En estas circunstancias, se considera que el tejido posee receptores de reserva (v. más adelante).

A la hora de interpretar las curvas de concentración-efecto conviene recordar que la concentración del fármaco en los receptores puede diferir de la concentración conocida en el baño para órganos. Los agonistas pueden sufrir una degradación enzimática rápida o ser captados por las células al difundir desde la superficie hacia su lugar de acción, de modo que se puede alcanzar una situación de equilibrio en la que la concentración de agonista en los receptores es muy inferior a la del baño. Por ejemplo, en el caso de la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

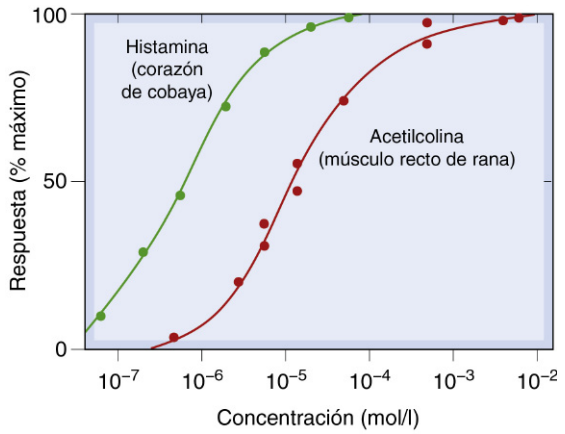


Fig. 2.3 Curvas de concentración-efecto obtenidas experimentalmente. Aunque las líneas, trazadas según la ecuación de reacción de unión 2.5, coinciden bastante, las curvas no ofrecen una estimación correcta de la afinidad de los fármacos por los receptores. Esto se debe a que la relación entre la ocupación de los receptores y la respuesta no suele ser lineal.

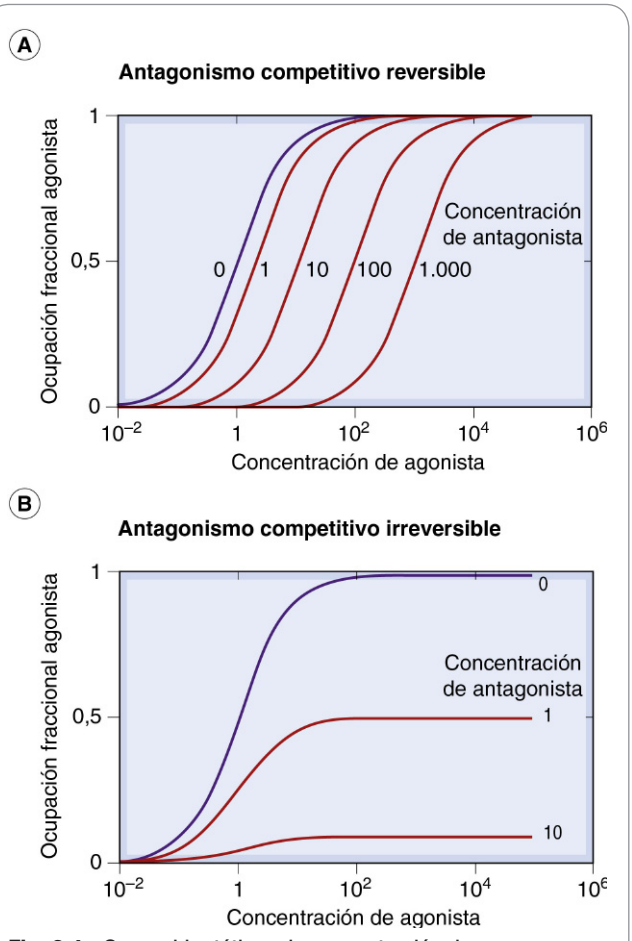


Fig. 2.4 Curvas hipotéticas de concentración de agonista-ocupación en presencia de antagonistas competitivos reversibles [A] e irreversibles [B]. Se han normalizado las concentraciones respecto de las constantes de equilibrio *K* (es decir, 1 corresponde a una concentración igual a *K* y produce una ocupación del 50%). Obsérvese en [**A**] que aumentar la concentración del agonista supera el efecto de un antagonista reversible (es decir, el bloqueo es superable), de modo que la respuesta máxima no se modifica, mientras que en [**B**] el efecto de un antagonista irreversible no es superable y no es posible lograr la ocupación completa del agonista.

acetilcolina, que es hidrolizada por la colinesterasa presente en la mayoría de los tejidos (v. capítulo 13), la concentración que alcanzan los receptores puede representar menos del 1% de la existente en el baño y se ha observado una diferencia aún mayor con la noradrenalina, que es captada por las terminaciones simpáticas con gran avidez en muchos tejidos (capítulo 14). El problema se reduce, pero no se elimina por completo con el uso de receptores recombinantes expresados en células de cultivo. Por consiguiente, aunque la curva de concentración-efecto, como en la figura 2.3, parece un calco de la curva de unión (v. fig. 2.2C) no se puede usar directamente para determinar la afinidad del agonista por los receptores.

RECEPTORES DE RESERVA

▼Stephenson (1956), al estudiar las acciones de análogos de acetilcolina en tejidos aislados, encontró que muchos agonistas puros eran capaces de provocar respuestas máximas con un porcentaje de ocupación muy bajo, a menudo inferior al 1%. Esto significa que el mecanismo que acopla la respuesta con la ocupación de receptores tiene una capacidad de reserva sustancial. De estos sistemas puede decirse que poseen *receptores de reserva,* o receptores extra. La existencia de receptores de reserva no implica ninguna subdivisión funcional del conjunto de receptores, sino solo que el conjunto es mayor que el número necesario para lograr una respuesta completa. Este excedente de receptores respecto al número realmente necesario podría parecer un despilfarro biológico. Pero en realidad es muy eficiente, porque resulta posible conseguir un número determinado de complejos agonista-receptor, correspondiente a cierto nivel de respuesta biológica, con una concentración de hormona o neurotransmisor más baja de la necesaria en caso de que hubiera menos receptores. Así pues, se logra un ahorro en la secreción de hormonas o transmisores a expensas de generar más receptores.

ANTAGONISMO COMPETITIVO

Aunque un fármaco puede inhibir la respuesta a otro de diversas formas (v. más adelante), la competición a nivel de receptores resulta particularmente importante, tanto en laboratorio como en clínica, debido a las elevadas potencia y especificidad que pueden alcanzarse.

En presencia de un antagonista competitivo, la ocupación por el agonista (es decir, la proporción de receptores a los que está unido el agonista) a una determinada concentración del mismo se reduce, dado que el receptor puede acoger solamente a una molécula cada vez. Sin embargo, como ambos compiten entre sí, se puede restablecer la ocupación (y por consiguiente la respuesta tisular) aumentando la concentración de agonista. Debido a ello, se dice que el antagonismo es *superable,* a diferencia de lo que sucede con otros tipos de antagonismo (v. más adelante), en los que no se puede vencer el bloqueo al incrementar la concentración de agonista. Un análisis teórico muy sencillo (v. más adelante) permite predecir que, en presencia de una concentración fija de antagonista, la curva semilogarítmica concentración-efecto del agonista se desplazará a la derecha, sin que varíe la pendiente ni el máximo: es el signo distintivo del antagonismo competitivo (fig. 2.4A). El desplazamiento se expresa en forma de *proporción de la dosis, r* (la proporción en la que hay que aumentar la concentración del agonista en presencia del antagonista para restablecer un grado de respuesta determinado). La teoría establece que la proporción de la dosis aumenta linealmente con la concentración del antagonista (v. más adelante). Estas predicciones

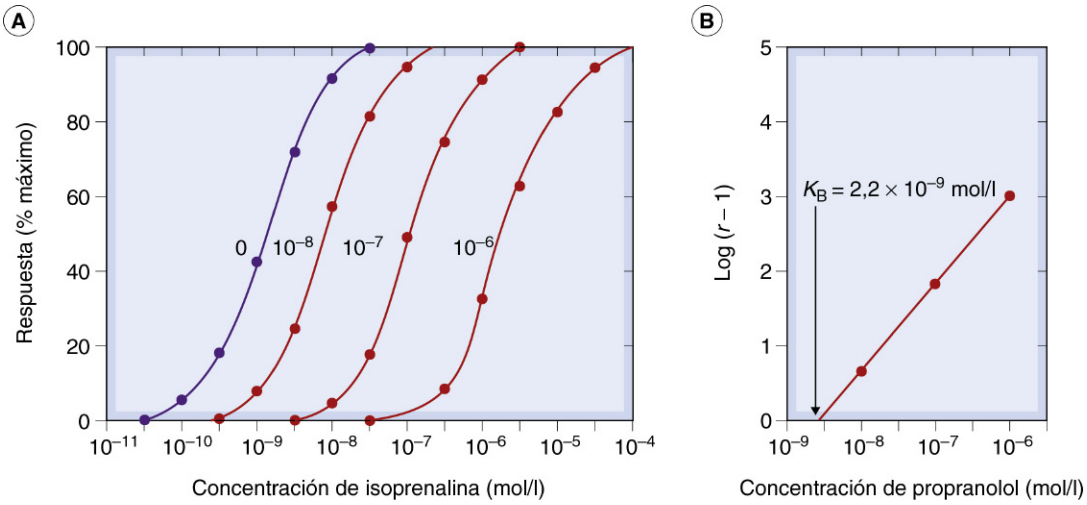


Fig. 2.5 Antagonismo competitivo de isoprenalina y propranolol medido en aurículas aisladas de cobaya. [**A**] Curvas de concentración-efecto a diferentes concentraciones de propranolol (indicadas en las curvas). Obsérvese el desplazamiento progresivo a la derecha sin que varíe la pendiente o el máximo. [**B**] Gráfica de Schild (ecuación 2.10). La constante de disociación en equilibrio (K_B) del propranolol está determinada por el punto de corte con el eje de abscisas, $2,2 \times 10^{-9}$ mol/l. *(Resultados tomados de Potter LT 1967 Uptake of propranolol by isolated guinea-pig atria. J Pharmacol Exp Ther 55, 91-100.)*

suelen confirmarse en la práctica (fig. 2.5A) y constituyen un método relativamente sencillo de determinar la constante de disociación del antagonista (K_B; fig. 2.5B). En la farmacología son muy frecuentes los ejemplos de antagonismo competitivo. La posibilidad de superar el bloqueo producido por el antagonista puede tener importancia práctica, ya que permite restablecer el efecto funcional del agonista mediante el incremento de su concentración. Con otros tipos de antagonismo (como se detalla más adelante), el bloqueo suele ser imposible de superar.

Las características más destacadas del antagonismo competitivo son:

- El desplazamiento de la curva semilogarítmica concentración-efecto del agonista a la derecha, sin que varíe la pendiente o el máximo (el antagonismo se supera aumentando la concentración del agonista).
- La relación lineal entre la proporción de la dosis y la concentración de antagonista.
- La competitividad demostrada en estudios de unión.

El antagonismo competitivo es el mecanismo más directo por el que un fármaco puede reducir el efecto de otro (o de un mediador endógeno).

▼ Las características del *antagonismo competitivo reversible* descritas anteriormente reflejan el hecho de que las moléculas de antagonistas competitivos y de agonistas no se quedan unidas al receptor, sino que se desunen y vuelven a unirse continuamente. La velocidad de disociación de las moléculas antagonistas es lo suficientemente alta para que al añadir el agonista se establezca rápidamente un nuevo equilibrio. El agonista es capaz de «desplazar» las moléculas de antagonista de los receptores, aunque, por supuesto, no puede «desalojar» una molécula antagonista unida. El desplazamiento ocurre porque, ocupando una parte de los receptores vacantes, el agonista reduce de forma efectiva la velocidad de asociación de las moléculas de antagonista; por consiguiente, la velocidad de disociación supera temporalmente la de asociación y desciende la ocupación general del antagonista.

ANTAGONISMO COMPETITIVO IRREVERSIBLE

▼ El *antagonismo competitivo irreversible* (o *no equilibrado*) se produce cuando el antagonista se une al mismo lugar del receptor que el agonista, pero se disocia de los receptores muy lentamente, o no lo hace en absoluto, con el resultado de que la ocupación por el antagonista no varía al añadir el agonista.[3]

En la figura 2.4 se comparan los efectos previsibles de los antagonistas reversibles e irreversibles.

En algunos casos (fig. 2.6A) se reproduce exactamente el efecto teórico, pero no siempre queda tan clara la distinción entre antagonismo competitivo reversible e irreversible (o incluso antagonismo no competitivo; v. más adelante). Esto se debe al fenómeno de los receptores de reserva (v. anteriormente); si la ocupación por el agonista necesaria para producir una respuesta biológica máxima es muy pequeña (pongamos el 1% del número total de receptores), es posible bloquear irreversiblemente casi el 99% de los receptores sin reducir la respuesta máxima. Una ocupación menor por el antagonista originará un desplazamiento paralelo de la curva logarítmica de concentración-efecto que no se distingue del antagonismo competitivo reversible (fig. 2.6B).

El antagonismo competitivo irreversible surge cuando un fármaco posee grupos reactivos que forman enlaces covalentes con el receptor. Se utilizan fundamentalmente como medios

Antagonismo competitivo

- El antagonismo competitivo reversible es el tipo más frecuente e importante de antagonismo; presenta dos características destacadas:
  - En presencia del antagonista, la curva semilogarítmica de concentración-efecto del agonista se desplaza hacia la derecha sin que varíe la pendiente o el máximo; el grado de desplazamiento indica *la proporción de dosis.*
  - La proporción de dosis aumenta linealmente con la concentración del antagonista; el punto de intersección de esta línea con el eje de abscisas indica la afinidad del antagonista por el receptor.
- La afinidad del antagonista, medida de esta forma, es un parámetro muy utilizado para clasificar los receptores.

[3] A veces se denomina antagonismo no competitivo a este tipo de antagonismo, pero este término es ambiguo y es mejor evitarlo en este contexto.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

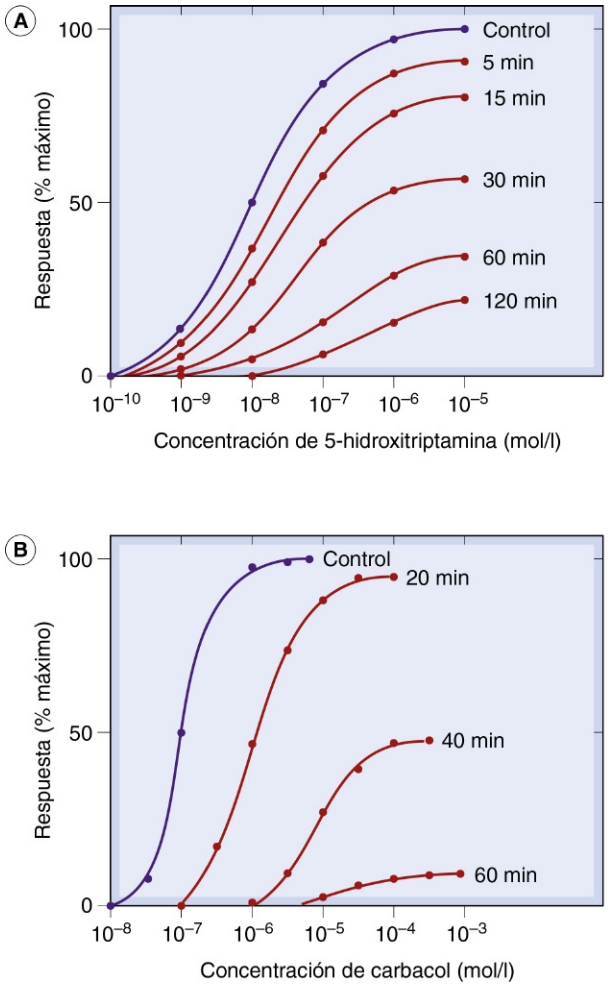


Fig. 2.6 Efectos de los antagonistas competitivos irreversibles sobre las curvas de concentración-efecto de los agonistas. [**A**] Respuesta del músculo liso de estómago de rata a 5-hidroxitriptamina en distintos momentos tras la adición de metisergida (10^{-9} mol/l). [**B**] Respuesta del estómago de conejo a carbacol en distintos momentos tras la adición de dibemanida (10^{-5} mol/l). *([A], según Frankhuijsen AL, Bonta IL 1974 Eur J Pharmacol 26, 220; [B], según Furchgott RF 1965 Adv Drug Res 3, 21.)*

experimentales para investigar el funcionamiento de los receptores y son pocos los que tienen aplicaciones clínicas. No obstante, en la práctica clínica se usan inhibidores enzimáticos irreversibles que actúan de forma muy parecida, como el **ácido acetilsalicílico** (capítulo 26), el **omeprazol** (capítulo 30), y los inhibidores de la monoaminooxidasa (capítulo 47).

AGONISTAS PARCIALES Y CONCEPTO DE EFICACIA

Hasta el momento, hemos considerado que los fármacos son agonistas, que de algún modo activan el receptor al ocuparlo, o antagonistas, que no producen activación. Sin embargo, la capacidad de una molécula del fármaco para activar el receptor es en realidad una propiedad graduada y no un fenómeno de «todo o nada». Si se analiza en un sistema biológico determinado una serie de agonistas químicamente parecidos que actúan sobre los mismos receptores, se observa a menudo que la respuesta máxima que puede ser producida varía de unos fármacos a otros. Algunos compuestos (conocidos como *agonistas puros*) producen una respuesta máxima (la mayor respuesta que puede dar el tejido), mientras que otros *(agonistas parciales)* solo desencadenan una respuesta submáxima. La figura 2.7A muestra las curvas de concentración-efecto para diversos agonistas α-adrenérgicos (v. capítulo 14) que produce contracción en tiras aisladas de aorta de conejo. El agonista puro **fenilefrina** produce la respuesta máxima que el tejido es capaz de desarrollar; los demás compuestos solo generan respuestas submáximas y son agonistas parciales. La diferencia entre los agonistas puros y parciales estriba en la relación entre la ocupación de los receptores y la respuesta. En el experimento mostrado en la figura 2.7 fue posible estimar la afinidad de varios fármacos por el receptor y, en consecuencia (basándose en el modelo teórico descrito más adelante), calcular la fracción de receptores ocupados. Las gráficas de respuesta en función de la *ocupación* para los diferentes compuestos se muestran en la figura 2.7B. En ellas se aprecia que, para los agonistas parciales, la respuesta ante un determinado nivel de ocupación es inferior a la de los agonistas puros. El agonista parcial más débil, la **tolazolina,** genera una respuesta apenas detectable, incluso con una ocupación del 100%, y suele clasificarse como *antagonista competitivo* (v. anteriormente y capítulo 14).

Estas diferencias se expresan cuantitativamente como *eficacia (e),* un parámetro definido originalmente por Stephenson (1956) que indica la «capacidad» de un único complejo agonista-receptor para desencadenar una respuesta tisular. En el sencillo diagrama de la figura 2.1, la eficacia describe la tendencia del complejo fármaco-receptor a adoptar la conformación activa (AR*) en lugar de la conformación de reposo (AR). Un fármaco con eficacia cero ($e = 0$) no tiende a activar el receptor ni obtiene respuesta tisular alguna. Un agonista puro es un fármaco cuya eficacia[4] es suficiente para producir una respuesta máxima cuando menos del 100% de los receptores están ocupados. Un agonista parcial tiene menos eficacia, de modo que una ocupación del 100% solo provoca una respuesta submáxima.

▼Posteriormente se constató que las características del tejido (p. ej., el número de receptores que posee y la naturaleza del acoplamiento entre el receptor y la respuesta; v. capítulo 3) eran tan importantes como las del propio fármaco, y se desarrolló el concepto de *eficacia intrínseca* (v. Kenakin, 1997). Dicho concepto puede ser responsable de numerosos hallazgos anómalos. Por ejemplo, en función de las características del tejido, un determinado fármaco puede ser agonista puro en un tejido y agonista parcial en otro; asimismo, los fármacos agonistas pueden presentar diferente potencia relativa en distintos tejidos, aunque el receptor sea el mismo.

Sería maravilloso poder explicar lo que significa eficacia en términos físicos y comprender por qué un fármaco es un agonista mientras que otro, químicamente muy parecido, actúa como un antagonista. Estamos empezando a comprender los procesos moleculares en los que se basa la activación de los receptores (descritos en el capítulo 3), pero todavía no podemos explicar claramente por qué algunos ligandos son agonistas y otros antagonistas, aunque el sencillo modelo teórico de dos estados que describimos más adelante representa un punto de partida muy útil.

ACTIVACIÓN CONSTITUTIVA DEL RECEPTOR Y AGONISTAS INVERSOS

▼Aunque solemos pensar que los receptores solo se activan cuando se unen a una molécula agonista, existen ejemplos (v. De Ligt et al., 2000) en los que se observa una activación apreciable *(activación constitutiva)* aunque no haya ningún ligando presente. Esto ocurre con los receptores de benzodiacepinas (v. capítulo 44), cannabinoides

[4]En la formulación de Stephenson, la eficacia es el valor recíproco del porcentaje de la ocupación necesaria para producir el 50% de la respuesta máxima, por lo que $e = 25$ implica que el 50% de la respuesta máxima se registra con una ocupación del 4%. En teoría no hay límite superior de eficacia.

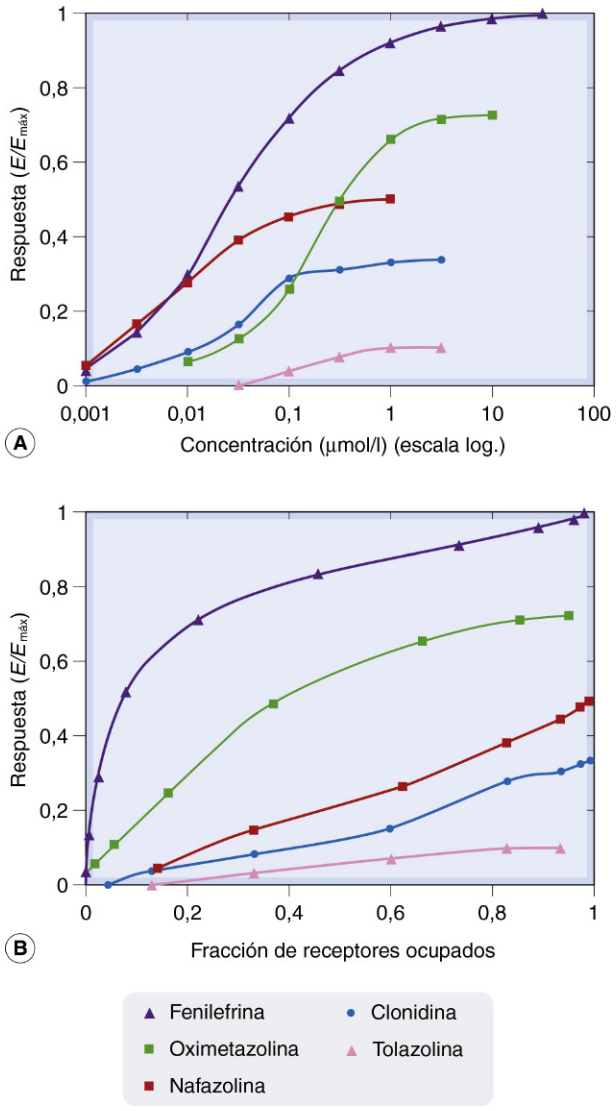


Fig. 2.7 Agonistas parciales. [**A**] Curvas semilogarítmicas de concentración-efecto para una serie de agonistas α-adrenérgicos que causan contracción en una tira aislada de aorta de conejo. La fenilefrina es un agonista puro. Los otros fármacos son agonistas parciales con diferentes grados de eficacia. Cuanto menor sea la eficacia del fármaco, más pequeños serán su efecto máximo y la pendiente de la curva semilogarítmica de concentración-respuesta. [**B**] Relación entre respuesta y ocupación del receptor para la serie. Obsérvese que el agonista puro, fenilefrina, produce una respuesta próxima a la máxima cuando solamente la mitad de los receptores han sido ocupados, mientras que los agonistas parciales producen respuestas submáximas incluso cuando han ocupado todos los receptores. La eficacia de la tolazolina es tan baja que el fármaco se clasifica como antagonista α-adrenérgico (v. capítulo 14). En estos experimentos, la ocupación de receptores no se midió directamente, sino que se calculó a partir de estimaciones farmacológicas de las constantes de equilibrio de los fármacos. *(Datos tomados de Ruffolo RR Jr et al. 1979 J Pharmacol Exp Ther 209, 429-436.)*

(capítulo 19), serotonina (capítulo 15) y algunos otros mediadores. Por otra parte, los receptores sufren mutaciones (espontáneas, en algunos procesos patológicos [v. Bond e Ijzerman, 2006], o creadas experimentalmente [v. capítulo 4]) que provocan una activación constitutiva significativa. La actividad de la conformación de reposo puede ser excesivamente baja para producir efectos en condiciones normales, pero se torna evidente cuando se incrementa la expresión de los receptores, un fenómeno que se ha demostrado en los receptores β-adrenérgicos (v. Bond et al., 1995) y que podría tener notables implicaciones fisiopatológicas. Por tanto, suponiendo que un 1% de los receptores se mantenga activo en ausencia de agonistas, tan solo 100 receptores estarían activos en una célula normal que expresara unos 10.000 receptores. El incremento del nivel de expresión en 10 veces daría lugar a 1.000 receptores activos, lo que produciría un efecto importante. En estas circunstancias, puede ocurrir que un ligando *reduzca* el nivel de activación constitutiva; estos fármacos reciben el nombre de *agonistas inversos* (fig. 2.8; v. De Ligt et al., 2000) para distinguirlos de los *antagonistas neutros*, que no modifican *per se* el grado de activación. Los agonistas inversos se pueden considerar fármacos con una eficacia negativa, para diferenciarlos de los agonistas (con eficacia positiva) y los antagonistas neutros (eficacia nula). Los antagonistas neutros, al unirse al sitio de unión del agonista, antagonizan los agonistas y agonistas inversos. Los agonistas inversos se observaron por primera vez en el receptor de las benzodiacepinas (capítulo 44), pero esos fármacos son proconvulsivos y, por tanto, inútiles en la terapéutica. Cada vez son más frecuentes los nuevos ejemplos de receptores constitutivamente activos y agonistas inversos (sobre todo entre los receptores acoplados a la proteína G; Seifert y Wenzel-Seifert, 2002). En teoría, un agonista inverso, al silenciar constitutivamente los receptores activos, debe ser más eficaz que un antagonista neutro en estados patológicos asociados a mutaciones de receptores o a autoanticuerpos dirigidos contra receptores, que dan lugar a una potenciación de la activación constitutiva. Entre tales estados se cuentan ciertos tipos de hipertiroidismo, la pubertad precoz y ciertas enfermedades paratiroideas (v. Bond e Ijzerman, 2006). Esto aún debe ser verificado, aunque parece ser que la mayor parte de los antagonistas de receptores de uso clínico son, en realidad, agonistas inversos como se observa al experimentar con ellos en sistemas con activación constitutiva de receptores. Sin embargo, la mayoría de los receptores (igual que sucede en los gatos) muestran una gran preferencia por el estado inactivo; para ellos no existen diferencias prácticas entre un antagonista competitivo neutro y un agonista inverso. Aún está por ver si el concepto de agonista inverso es importante en la terapéutica aunque el interés es cada vez mayor. Hasta ahora, la mayoría de los ejemplos descritos provienen de la familia de receptores acoplados a proteínas G (v. capítulo 3, y revisión de Costa y Cotecchia, 2005), y no se ha establecido si ocurrirían fenómenos similares en otras familias de receptores.

La siguiente sección describe un modelo simple que explica los agonismos puro, parcial e inverso en relación con la afinidad relativa de diferentes ligandos por el receptor en estado activado y de reposo.

El modelo de los dos estados del receptor

▼Como se ilustra en la figura 2.1, tanto agonistas como antagonistas se unen a receptores, pero solamente los agonistas los activan. ¿Cómo se puede expresar esta diferencia y determinar la responsabilidad de la actividad constitutiva en términos teóricos? El modelo de los dos estados (fig. 2.9) ofrece un sencillo pero útil enfoque.

Como se muestra en la figura 2.1, se cree que un receptor ocupado puede pasar de su estado de «reposo» (R) a un estado activado (R*), viéndose R* favorecido por la unión de una molécula agonista, pero no de una antagonista.

Según se ha descrito anteriormente, los receptores pueden mostrar activación constitutiva (es decir, que la conformación R* puede existir sin que haya ningún ligando unido), de forma que el fármaco añadido encuentra un punto de equilibrio entre R y R* (v. fig. 2.9). Si tiene mayor afinidad por R* que por R, el fármaco producirá un desplazamiento del equilibrio hacia R* (es decir, que promoverá la activación y será clasificado como agonista). Si su preferencia por R* es muy grande, casi todos los receptores ocupados adoptarán la conformación R* y el fármaco será un agonista puro (eficacia positiva alta); si muestra solamente cierto grado de selectividad para R* (de 5-10 veces) una menor proporción de los receptores ocupados adoptarán la conformación R* y se tratará de un agonista parcial. En caso de que no exista preferencia, el equilibrio R:R* predominante no se verá alterado y el fármaco será un antagonista neutro (eficacia nula), mientras que si muestra selectividad por R, el equilibrio se verá desplazado hacia R y el fármaco será un agonista inverso (eficacia negativa). Así pues, la eficacia se puede considerar una propiedad determinada por la afinidad relativa de un ligando por R y R*, formulación conocida como *modelo de los dos estados*, que resulta útil, en

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

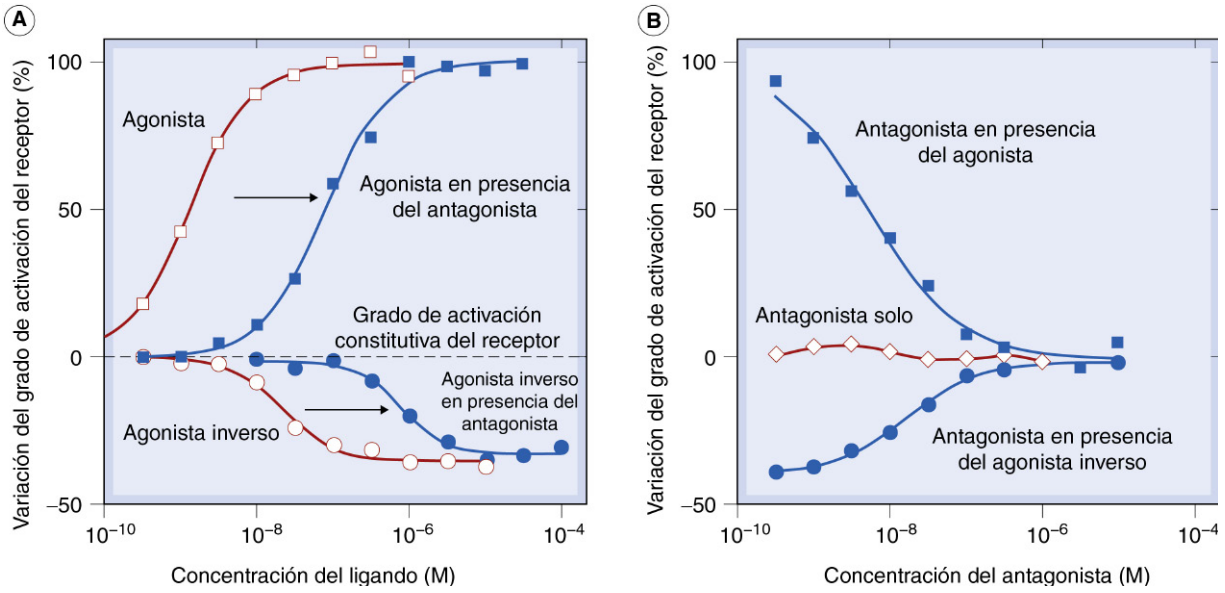


Fig. 2.8 Agonismo inverso. Interacción de un antagonista competitivo con agonistas normales e inversos en un sistema en el que el receptor se activa en ausencia de cualquier otro ligando añadido (activación constitutiva). [**A**] El grado de activación del receptor (escala vertical) aumenta en presencia de un agonista (cuadrados abiertos) y disminuye en presencia de un agonista inverso (círculos abiertos). La adición de un antagonista competitivo desplaza ambas curvas a la derecha (símbolos cerrados). [**B**] El antagonista no modifica *per se* el grado de actividad constitutiva (símbolos abiertos) ya que tiene la misma afinidad por el receptor en estado activo e inactivo. En presencia de un agonista (cuadrados cerrados) o de un agonista inverso (círculos cerrados), el antagonista restablece el grado de actividad constitutivo en el sistema. Estos datos (reproducidos con autorización de Newman-Tancredi A et al. 1997 Br J Pharmacol 120, 737–739) se obtuvieron con receptores de 5-hidroxitriptamina (5-HT) humanos clonados y expresados en una línea celular. (Agonista, 5-carboxamidotriptamina; agonista inverso, espiperona; antagonista, WAY 100635; concentración de ligando [M = mol/l]; véase el capítulo 15 para más información sobre la farmacología de los receptores de 5-HT.)

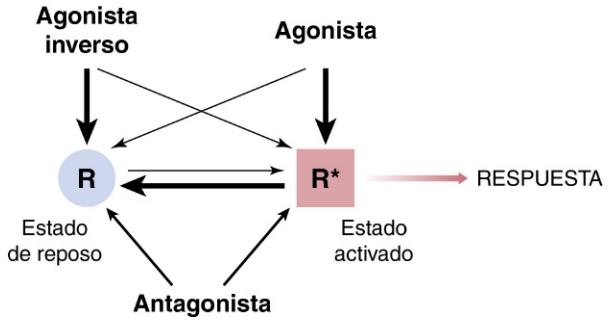


Fig. 2.9 Modelo de los dos estados. Se ha representado el receptor en dos estados de conformación: «en reposo» (R) y «activado» (R*), que existen en equilibrio. Cuando no hay un ligando presente, el equilibrio está muy desplazado a la izquierda y se observan pocos receptores en estado R*. En el caso de los receptores activos de forma constitutiva, una proporción apreciable de los receptores adopta la configuración R* en ausencia de ligandos. Los agonistas muestran más afinidad por R* que por R y el equilibrio se desplaza hacia R*. Cuanto mayor es la afinidad relativa por R* en comparación con R, mayor es la eficacia del agonista. Un agonista inverso muestra más afinidad por R que por R*, lo que desplaza el equilibrio a la izquierda. Un antagonista «neutro» tiene la misma afinidad por R y R* y no altera el equilibrio de configuraciones, aunque reduce la unión de otros ligandos que compitan por el mismo sitio.

tanto que da una interpretación física a lo que de otro modo sería la misteriosa significación de la eficacia, al tiempo que considera la existencia de los agonistas inversos.

AGONISMO SESGADO

Un problema importante del modelo de los dos estados es que, como sabemos actualmente, los receptores no están restringidos a dos estados distintos, sino que su flexibilidad conformacional es mucho mayor, de modo que existe más de una conformación inactiva y activa. Las diferentes conformaciones que son capaces de adoptar pueden estabilizarse preferencialmente por ligandos distintos, y es posible que produzcan diversos efectos funcionales al activar diferentes vías de transducción de la señal (v. capítulo 3).

Los receptores que se acoplan con sistemas de segundos mensajeros (v. capítulo 3) son capaces de hacerlo con más de una vía efectora intracelular, dando lugar a dos o más respuestas simultáneas. Cabría esperar que todos los agonistas que activan el mismo tipo de receptor produzcan el mismo conjunto de respuestas (fig. 2.10A). Sin embargo, ha quedado patente que los distintos agonistas muestran *sesgos* respecto a la generación de una respuesta en vez de otra, aunque actúen por el mismo receptor (fig. 2.10B), probablemente porque estabilizan distintos estados de conformación del receptor. El agonismo sesgado se ha convertido recientemente en un concepto muy importante de la farmacología, y es posible que en el futuro adquiera implicaciones terapéuticas significativas (v. Kelly, 2013).

Sin embargo, redefinir e intentar medir la eficacia del agonista en ese modelo de multiestado resulta problemático y requiere un modelo de transiciones entre estados más complicado que el modelo de los dos estados descrito anteriormente.

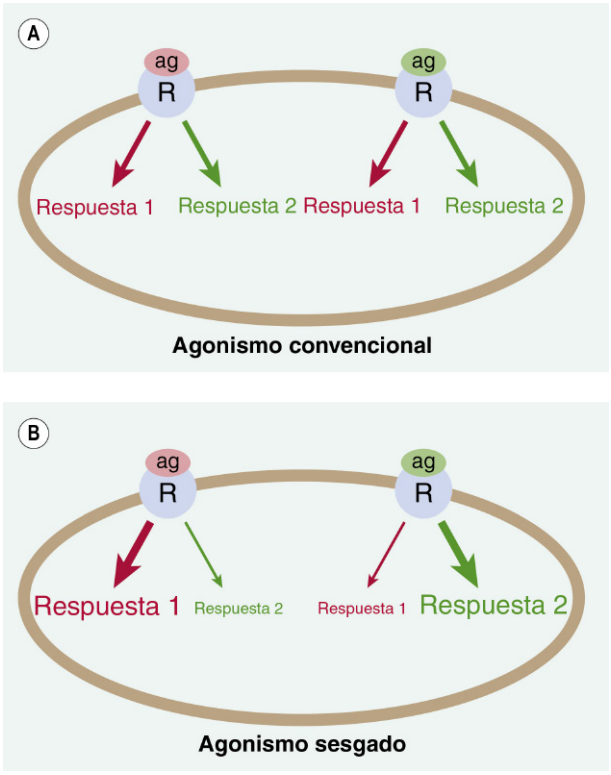


Fig. 2.10 Agonismo sesgado. En [**A**], el receptor R está acoplado a dos respuestas intracelulares, respuestas 1 y 2. Cuando dos agonistas distintos (señalados en rojo y verde) activan el receptor, provocan ambas respuestas de un modo similar. Esto es lo que podemos considerar agonismo convencional. En [**B**] se ilustra el agonismo sesgado: dos agonistas se unen al mismo sitio del receptor, pero el agonista rojo es mejor para provocar la respuesta 1, y el agonista verde, la respuesta 2.

Kenakin y Christopoulos (2013) han resumido recientemente los errores e inconvenientes de esta nueva perspectiva, así como las posibles soluciones a los mismos.

MODULACIÓN ALOSTÉRICA

▼ Además del lugar de unión al agonista (actualmente conocido como lugar de unión *ortostérico*), al que también se unen los antagonistas competitivos, las proteínas receptoras poseen muchos otros lugares de unión (*alostéricos;* v. capítulo 3) a través de los cuales los fármacos pueden afectar a la función del receptor de varias formas, aumentando o reduciendo la afinidad de los agonistas por su lugar de unión, modificando la eficacia o produciendo una respuesta ellos mismos (fig. 2.11). Según la dirección del efecto, los ligandos serán antagonistas alostéricos o facilitadores alostéricos del efecto del agonista, y el efecto puede consistir en alterar la pendiente y el máximo de la curva semilogarítmica de concentración-efecto del agonista (v. fig. 2.11). Este tipo de modulación alostérica de la función del receptor ha suscitado un notable interés últimamente (v. revisión de May et al., 2007) y es posible que sea más frecuente de lo que se creía. Ejemplos bien conocidos de modulación alostérica positiva son la glicina en los receptores NMDA (capítulo 38), las benzodiacepinas en los receptores $GABA_A$ (capítulo 38) y el **cinacalcet** en el receptor de Ca^{2+} (capítulo 36); las **sulfonilureas** en los canales de K_{ATP} (capítulo 31) son un ejemplo de modulación alostérica negativa. Uno de los motivos por los que la modulación alostérica podría ser importante para el farmacólogo y el desarrollo futuro de fármacos es que, en familias de receptores como los muscarínicos (v. capítulo 13), los sitios de unión ortostéricos son muy similares, y ha resultado difícil desarrollar agonistas y antagonistas selectivos para los subtipos individuales. La previsión es que los sitios alostéricos presentarán más variación y será posible desarrollar ligandos alostéricos específicos de receptor. Además, los moduladores alostéricos positivos ejercerán sus efectos solo sobre los receptores que estén siendo activados por ligandos endógenos y no tendrán efecto sobre aquellos no activados. Esto podría significar cierto grado de selectividad (p. ej., para potenciar la inhibición medular mediada por los opioides endógenos; v. capítulo 42) y, consiguientemente, una reducción de los efectos secundarios.

Agonistas, antagonistas y eficacia

- Los fármacos que actúan sobre receptores pueden ser *agonistas* o *antagonistas.*
- Los agonistas inducen cambios en la función celular, lo que origina efectos de diferentes tipos; los antagonistas se unen a receptores sin iniciar esos cambios.
- La potencia de los agonistas depende de dos parámetros: la *afinidad* (es decir, la tendencia a unirse a los receptores) y la *eficacia* (es decir, la capacidad una vez que se han unido de iniciar cambios que provocan efectos).
- Los antagonistas tienen una eficacia nula.
- Los *agonistas puros* (que ejercen efectos máximos) tienen una gran eficacia; los *agonistas parciales* (que solo originan efectos submáximos) poseen una eficacia intermedia.
- Según el modelo de los dos estados, la eficacia refleja la afinidad relativa del compuesto por los receptores en reposo y activados. Los agonistas son selectivos para el estado activado; los antagonistas no muestran selectividad alguna. A pesar de su utilidad, este modelo no ofrece explicación alguna de la complejidad de la acción de los agonistas.
- Los *agonistas inversos* son selectivos para los receptores en reposo, lo que solo tiene importancia en algunas situaciones infrecuentes en las que los receptores presentan *actividad constitutiva.*
- Los *moduladores alostéricos* se unen a sitios del receptor distintos del sitio de unión del agonista y pueden modificar la actividad de este.

OTRAS FORMAS DE ANTAGONISMO FARMACOLÓGICO

Las interacciones inhibidoras entre fármacos también se pueden deber a otros mecanismos. Los más importantes son:

- Antagonismo químico.
- Antagonismo farmacocinético.
- Bloqueo del acoplamiento receptor-respuesta.
- Antagonismo fisiológico.

ANTAGONISMO QUÍMICO

El antagonismo químico es una situación poco frecuente en la que dos sustancias se combinan en solución y se pierde por ello el efecto del fármaco activo. Es el caso de los quelantes (p. ej., **dimercaprol**), que se unen a metales pesados y reducen su toxicidad, y el anticuerpo neutralizante **infliximab,** que ejerce un efecto antiinflamatorio debido a su capacidad para secuestrar la citocina inflamatoria factor de necrosis tumoral (TNF; v. capítulo 18).

ANTAGONISMO FARMACOCINÉTICO

El antagonismo farmacocinético describe una situación en la que el «antagonista» reduce efectivamente la concentración del fármaco activo en su lugar de acción. Esto puede suceder

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

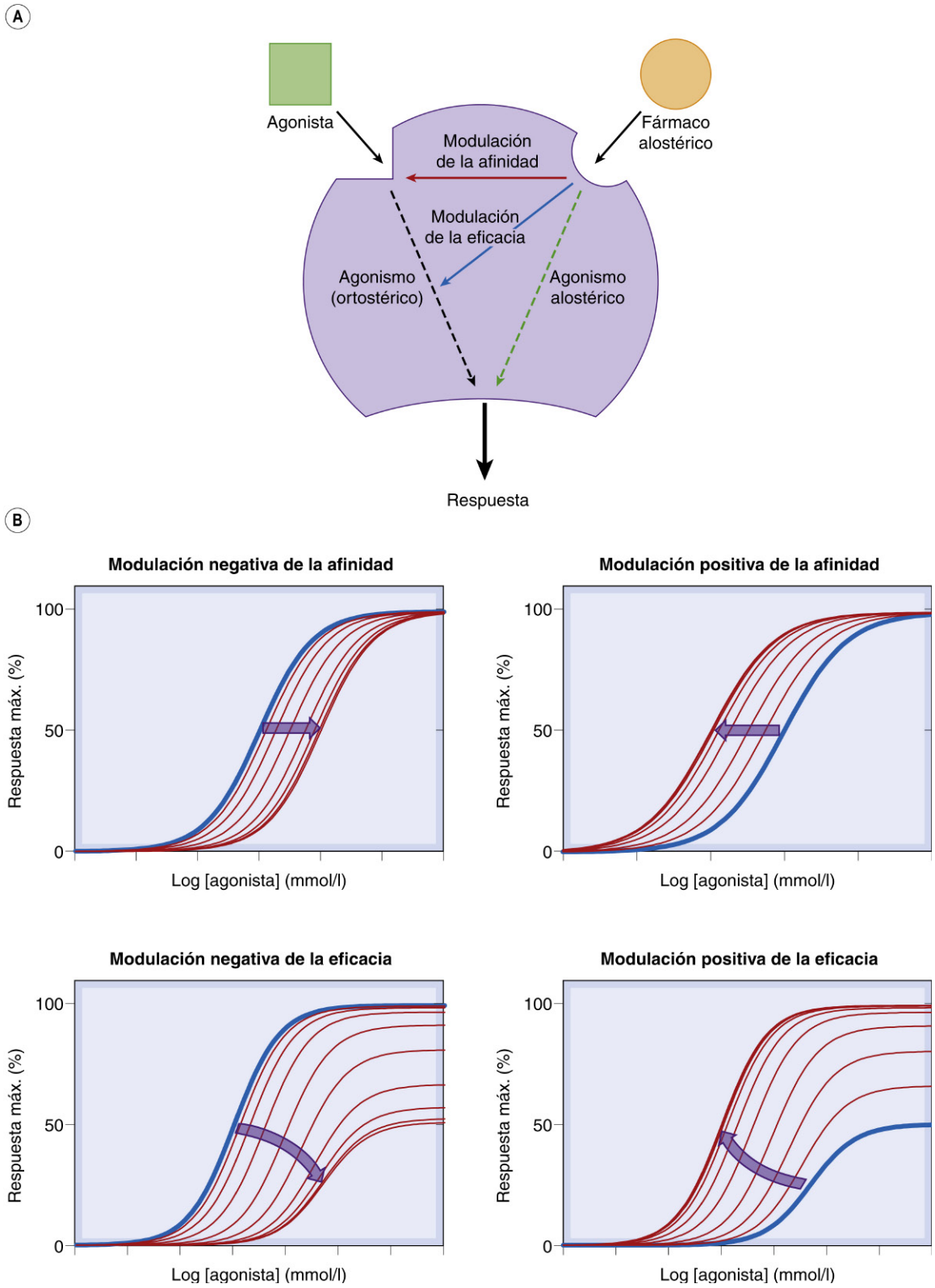


Fig. 2.11 Modulación alostérica. [**A**] Los fármacos alostéricos se unen al receptor en un sitio distinto del correspondiente a los agonistas «tradicionales» (actualmente denominados con frecuencia agonistas «ortostéricos»). Modifican la actividad del receptor: 1) alterando la afinidad del agonista; 2) alterando la eficacia del agonista, o 3) produciendo directamente una respuesta por sí mismos. [**B**] Efectos de los moduladores alostéricos modificadores de la afinidad o de la eficacia sobre la curva de concentración-efecto de un agonista (línea azul). En presencia del modulador alostérico, las curvas de concentración-respuesta del agonista (señaladas en rojo) se desplazan de un modo determinado por el tipo de modulador alostérico hasta alcanzar el efecto máximo del modulador. *([A], adaptado con autorización de Conn et al. 2009 Nature Rev Drug Discov 8, 41-54; [B], por cortesía de A. Christopoulos).*

de diferentes maneras. Puede aumentar la velocidad de degradación metabólica del fármaco activo (p. ej., la reducción del efecto anticoagulante de la **warfarina** cuando se administra un fármaco que acelera su metabolismo hepático, como la **fenitoína;** v. capítulos 9 y 57). También puede disminuir la velocidad de absorción del fármaco activo en el tubo digestivo o aumentar la velocidad de excreción renal. Las interacciones de este tipo son frecuentes y pueden tener importancia clínica, tal como analizamos más detalladamente en el capítulo 56.

BLOQUEO DEL ACOPLAMIENTO ENTRE RECEPTOR Y RESPUESTA

El antagonismo no competitivo describe aquella situación en la que el antagonista bloquea en algún punto posterior al sitio de unión del agonista en el receptor e interrumpe la cadena de episodios que conduce a la producción de una respuesta por parte del agonista. Por ejemplo, la **ketamina** penetra en el poro de canal iónico del receptor de NMDA (v. capítulo 38), bloqueándolo y así impidiendo el flujo de iones a través de los canales. Fármacos como el **verapamilo** y el **nifedipino** impiden la entrada de Ca^{2+} a través de la membrana celular (v. capítulo 22), y de este modo bloquean no selectivamente la contracción del músculo liso producida por fármacos que actúen en cualquier receptor acoplado con estos canales de calcio. Como norma, el efecto será reducir la pendiente y el máximo de la curva semilogarítmica de concentración-respuesta del agonista, aunque también es posible que se produzca cierto grado de desplazamiento a la derecha.

ANTAGONISMO FISIOLÓGICO

El antagonismo fisiológico es un término que se utiliza con bastante libertad para referirse a la interacción de dos fármacos cuyos efectos opuestos en el organismo tienden a anularse mutuamente. Por ejemplo, la **histamina** actúa sobre los receptores de las células parietales de la mucosa gástrica y estimula la secreción ácida, mientras que el **omeprazol** bloquea este efecto al inhibir la bomba de protones; se puede decir que ambos fármacos actúan como antagonistas fisiológicos.

Tipos de antagonismos farmacológicos



El antagonismo farmacológico se produce a través de varios mecanismos:

- Antagonismo químico (interacción en disolución).
- Antagonismo farmacocinético (un fármaco afecta a la absorción, el metabolismo o la excreción del otro).
- Antagonismo competitivo (ambos fármacos se unen a los mismos receptores); el antagonismo puede ser reversible o irreversible.
- Interrupción del acoplamiento receptor-efector.
- Antagonismo fisiológico (dos fármacos producen efectos fisiológicos opuestos).

DESENSIBILIZACIÓN Y TOLERANCIA

A menudo, el efecto de un fármaco disminuye gradualmente cuando se administra de forma continuada o repetida. *Desensibilización* y *taquifilaxia* son términos sinónimos que se emplean para describir este fenómeno, que a menudo aparece en cuestión de minutos. Convencionalmente se emplea el término *tolerancia* para describir una reducción más gradual de la respuesta a un fármaco, que tarda horas, días o semanas en aparecer, pero esta distinción no es muy estricta. También se usa a veces el término *refractariedad,* sobre todo en relación con una pérdida de la eficacia terapéutica. Para referirse a la pérdida de eficacia de los antibióticos o los antitumorales se usa el término *resistencia farmacológica* (v. capítulos 50 y 56). Este tipo de fenómeno puede deberse a muchos mecanismos diferentes, como:

- Alteraciones de los receptores.
- Pérdida de receptores.
- Agotamiento de los mediadores.
- Aumento de la degradación metabólica.
- Adaptación fisiológica.
- Expulsión activa del fármaco del interior de las células (importante sobre todo en la quimioterapia; v. capítulo 56).

ALTERACIONES DE LOS RECEPTORES

La desensibilización suele ser rápida y pronunciada en los receptores acoplados directamente a los canales iónicos (v. capítulo 3). En la placa neuromuscular (fig. 2.12A), la desensibilización se debe a un cambio lento en la configuración del receptor que provoca una unión muy intensa de la molécula agonista sin la apertura del canal iónico. Un segundo mecanismo, más lento, por el que pueden desensibilizarse los canales iónicos, es el de la fosforilación de regiones intracelulares de la proteína receptora.

La mayor parte de los receptores acoplados a proteínas G (v. capítulo 3) sufren también procesos de desensibilización (fig. 2.12B). La fosforilación del receptor altera su capacidad para activar cascadas de segundos mensajeros, aunque todavía se puede unir a la molécula agonista. Los mecanismos moleculares de este «desacoplamiento» se consideran con más detalle en el capítulo 3. Este tipo de desensibilización suele aparecer en segundos o minutos, y cede una vez eliminado el agonista.

Se debe tener en cuenta que el modelo de los dos estados simplificado, como se ha descrito anteriormente, ha de ser completado incorporando otros estados «desensibilizados» del receptor.

PÉRDIDA DE RECEPTORES

La exposición prolongada a agonistas suele conllevar una disminución gradual del número de receptores que se expresan en la superficie celular debido a la *internalización* de los receptores. Un ejemplo son los receptores β-adrenérgicos de la figura 2.12B; es un proceso más lento que el desacoplamiento descrito anteriormente. Se han observado cambios similares en otros tipos de receptores, incluidos los de varios péptidos. Los receptores internalizados se incorporan a la célula mediante endocitosis de segmentos de membrana, proceso que depende normalmente de la fosforilación del receptor y la consiguiente unión de proteínas *arrestinas* al receptor fosforilado (v. capítulo 3, fig. 3.16). Este tipo de adaptación es habitual en los receptores hormonales e influye obviamente en los efectos ejercidos cuando se administran fármacos durante períodos prolongados. Generalmente, la desensibilización de los receptores es una complicación indeseable cuando se usa un fármaco por motivos clínicos.

AGOTAMIENTO DE LOS MEDIADORES

En algunos casos, la desensibilización se debe al agotamiento de una sustancia intermedia esencial. Fármacos tales como las **anfetaminas,** que liberan aminas de las terminaciones nerviosas (v. capítulos 14 y 48), muestran una taquifilaxia pronunciada debido al agotamiento de las reservas de aminas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

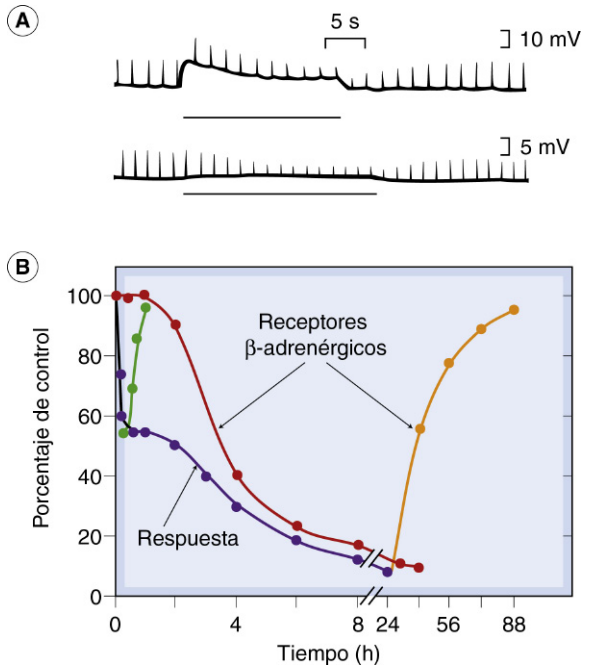


Fig. 2.12 Dos tipos de desensibilización de receptores. [**A**] Acetilcolina (ACh) en la placa motora terminal de la rana. Aplicaciones muy cortas de ACh administrada con una micropipeta producen despolarizaciones breves (deflexiones ascendentes). Una aplicación prolongada (línea horizontal) hace que las respuestas desciendan a lo largo de un período de unos 20 s, debido a desensibilización, y que se recupere en un tiempo parecido. [**B**] Receptores β-adrenérgicos de células de glioma de rata en cultivo tisular. Se ha añadido isoprenalina (1 μmol/l) en el instante cero y se ha medido periódicamente la respuesta de la adenilato ciclasa y la densidad de receptores β-adrenérgicos. Durante la fase de desacoplamiento inicial, la respuesta (línea azul) decrece sin que varíe la densidad de los receptores (línea roja). Posteriormente, la respuesta decrece aún más, al mismo tiempo que desaparecen receptores de la membrana por un proceso de internalización. Las líneas verde y naranja muestran la recuperación de la respuesta y la densidad de los receptores después de eliminar la isoprenalina durante la fase precoz o tardía. *([A], tomado de Katz B, Thesleff S 1957 J Physiol 138, 63; [B], tomado de Perkins JP 1981 Trends Pharmacol Sci 2, 326.)*

MODIFICACIÓN DEL METABOLISMO DE LOS FÁRMACOS

La tolerancia a algunos fármacos, como los **barbitúricos** (capítulo 44) y el **etanol** (capítulo 49), obedece en parte a que la administración repetida de la misma dosis produce una concentración plasmática gradualmente descendente como consecuencia de la intensificación de su degradación metabólica. El grado de tolerancia que aparece suele ser moderado y en estos dos ejemplos hay otros mecanismos que contribuyen a la tolerancia considerable que se observa realmente. Por otra parte, la notable tolerancia a los **nitrovasodilatadores** (v. capítulos 20 y 22) se debe fundamentalmente a la disminución de su metabolismo, la cual reduce la liberación del mediador activo, el óxido nítrico.

ADAPTACIÓN FISIOLÓGICA

El efecto de un fármaco puede menguar debido a que es anulado por una respuesta homeostática. Por ejemplo, los **diuréticos tiacídicos** tienen un efecto hipotensor limitado debido a una activación gradual del sistema renina-angiotensina (v. capítulo 22). Tales mecanismos homeostáticos son muy frecuentes y, cuando actúan lentamente, el resultado será una tolerancia de aparición lenta. Es bastante frecuente que muchos efectos secundarios farmacológicos, como las náuseas o la somnolencia, tiendan a remitir aunque se siga administrando el fármaco. Podemos suponer que se produce alguna forma de adaptación fisiológica, presumiblemente asociada a una alteración de la expresión génica que da lugar a variaciones de las concentraciones de distintas moléculas reguladoras, aunque se sabe muy poco acerca de los mecanismos que intervienen.

ASPECTOS CUANTITATIVOS DE LAS INTERACCIONES FÁRMACO-RECEPTOR

▼A continuación describimos algunos aspectos de la denominada *teoría de los receptores,* que se basa en la aplicación de la ley de acción de masas a la interacción fármaco-receptor y que ha servido para interpretar una gran cantidad de datos experimentales cuantitativos (v. Colquhoun, 2006).

REACCIÓN DE UNIÓN

▼El primer paso en la acción de los fármacos sobre receptores específicos consiste en la formación de un complejo fármaco-receptor reversible; est as reacciones están reguladas por la ley de acción de masas. Supongamos que un fragmento de tejido (músculo cardíaco o liso) contiene un número total de receptores N_{tot} para un agonista como la adrenalina. Cuando se expone el tejido a la adrenalina a una concentración x_A y se deja que alcance el equilibrio, se ocupará un número determinado N_A de receptores y el número de receptores vacantes disminuirá a $N_{tot} - N_A$. Normalmente, el número de moléculas de adrenalina que actúan sobre el tejido en solución supera con creces N_{tot}, de manera que la reacción de unión no reduce apreciablemente x_A. La magnitud de la respuesta provocada por la adrenalina dependerá (aunque no sabemos exactamente cómo) del número de receptores ocupados, por lo que conviene considerar qué relación cuantitativa cabe esperar entre N_A y x_A. La reacción puede representarse mediante la ecuación:

$$\underset{\text{fármaco}\ (x_A)}{A} + \underset{\text{receptor libre}\ (N_{tot}-N_A)}{R} \underset{k_{-1}}{\overset{k_{+1}}{\rightleftharpoons}} \underset{\text{complejo}\ (N_A)}{AR}$$

A esta reacción podemos aplicar la ley de acción de masas (que establece que la velocidad de una reacción química es proporcional al producto de las concentraciones de los reactivos).

$$\text{Velocidad de reacción anterógrada} = k_{+1} x_A (N_{tot} - N_A) \quad (2.1)$$

$$\text{Velocidad de reacción retrógrada} = k_{-1} N_A \quad (2.2)$$

En equilibrio, ambas velocidades se igualan:

$$k_{+1} x_A (N_{tot} - N_A) = k_{-1} N_A \quad (2.3)$$

La *constante de afinidad* de la unión está determinada por k_{+1}/k_{-1}, y de la ecuación 2.3 se desprende que es igual a $N_A/x_A (N_{tot} - N_A)$. Desafortunadamente, esta tiene unidades de concentración recíproca (l/mol) que a algunos nos resulta difícil comprender. Por este motivo, los farmacólogos suelen usar el recíproco de la constante de afinidad, la *constante de disociación en equilibrio* (K_A), que tiene unidades de concentración (mol/l).

$$K_A = k_{-1}/k_{+1} = x_A (N_{tot} - N_A)/N_A \quad (2.4)$$

La proporción de receptores ocupados, u ocupación, (p_A) es N_A/N_{tot}, que no depende de N_{tot}:

$$p_A = \frac{x_A}{x_A + k_{-1}/k_{+1}} = \frac{x_A}{x_A + K_A} \quad (2.5)$$

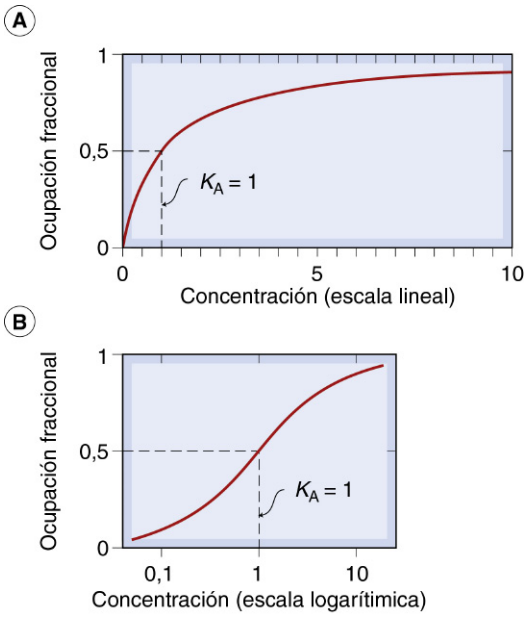


Fig. 2.13 Relación teórica entre la ocupación y la concentración de ligando. Se ha representado gráficamente la relación según la ecuación 2.5. [**A**] Si la representamos con una escala lineal de concentración, esta curva forma una hipérbola rectangular. [**B**] Con una escala logarítmica de concentración, forma una curva sigmoidea simétrica.

Así pues, si conocemos la constante de disociación en equilibrio de un fármaco, podemos calcular la proporción de receptores que ocupará con cualquier concentración.

La ecuación 2.5 puede escribirse así:

$$p_A = \frac{x_A / K_A}{x_A / K_A + 1} \qquad (2.6)$$

Este importante resultado se conoce como ecuación de Hill-Langmuir.[5]

La *constante de disociación en equilibrio,* K_A, es característica del fármaco y del receptor; tiene dimensiones de concentración y es igual numéricamente a la concentración del fármaco necesaria para ocupar el 50% de los sitios del receptor en condiciones de equilibrio. (Verificamos en la ecuación 2.5 que cuando $x_A = K_A$, $p_A = 0{,}5$.) Cuanto mayor sea la afinidad del fármaco por los receptores, menor será el valor de K_A. La ecuación 2.6 describe la relación entre la ocupación y la concentración de fármaco y genera una curva característica conocida como *hipérbola rectangular,* tal como se puede ver en la figura 2.13A. En farmacología es habitual utilizar una escala logarítmica de concentración, lo que convierte la hipérbola en una curva sigmoidea simétrica (fig. 2.13B).

Se emplea el mismo enfoque para analizar los datos de los experimentos en los que se mide directamente la unión del fármaco (v. anteriormente, fig. 2.2). En este caso, la relación entre la cantidad unida *(B)* y la concentración de ligando (x_A) debería ser:

$$B = B_{máx} x_A / (x_A + K_A) \qquad (2.7)$$

donde $B_{máx}$ es el número total de lugares de unión de la preparación (que se expresa a menudo en forma de pmol/mg de proteína). Para representar los resultados de forma lineal podemos convertir la ecuación 2.7 en:

$$B / x_A = B_{máx} / K_A - B / K_A \qquad (2.8)$$

La representación gráfica de B/x_A en función de B (conocida como *gráfica de Scatchard*) proporciona una línea recta a partir de la cual se pueden calcular $B_{máx}$ y K_A. Estadísticamente, este método plantea algún problema y actualmente se suelen calcular estos parámetros a partir de los valores de unión sin transformar mediante un método iterativo de ajuste no lineal de curvas.

Hasta el momento, hemos considerado para nuestro análisis la unión de un ligando a una población homogénea de receptores. Para aproximarnos más a la farmacología real, debemos considerar: a) qué sucede cuando existe más de un ligando, y b) qué relación hay entre la respuesta tisular y la ocupación de los receptores.

UNIÓN EN PRESENCIA DE MÁS DE UN FÁRMACO

▼Supongamos que dos fármacos, A y B, que se unen al mismo al mismo receptor con unas constantes de equilibrio, K_A y K_B, están presentes en unas concentraciones x_A y x_B. Si ambos fármacos compiten (es decir, el receptor solo puede albergar a uno de ellos cada vez), aplicando el mismo razonamiento que anteriormente cuando existía un solo fármaco, la ocupación del fármaco A viene determinada por la ecuación:

$$p_A = \frac{x_A / K_A}{x_A / K + x_B / K_B + 1} \qquad (2.9)$$

Si comparamos este resultado con la ecuación 2.5, comprobamos que al añadir el fármaco B disminuye la ocupación por el fármaco A, como cabría esperar. La figura 2.4A representa las curvas de unión previstas para A en presencia de concentraciones crecientes de B, con el desplazamiento, sin variación de la pendiente ni el máximo, que caracteriza al efecto farmacológico de un antagonista competitivo (v. fig. 2.5). La magnitud del desplazamiento a la derecha en una escala logarítmica representa la proporción (r_A, determinada por x_A'/x_A, donde x_A' es la concentración aumentada de A) en la que hay que incrementar la concentración de A para vencer la competición de B. Modificando la ecuación 2.9 obtenemos:

$$r_A = (x_B / K_B) + 1 \qquad (2.10)$$

Por tanto, r_A solo depende de la concentración y de la constante de disociación en equilibrio del fármaco competidor B, no de la concentración ni de la constante de disociación en equilibrio de A.

Si A es un agonista y B un antagonista competitivo, suponiendo que la respuesta tisular será una función desconocida de p_A, se podrán usar los valores de r_A determinados a partir del desplazamiento de la curva de concentración de agonista-efecto a diferentes concentraciones de antagonista para calcular la constante de equilibrio K_B para el antagonista. El cálculo farmacológico de r_A suele recibir el nombre de *proporción o razón de dosis de agonista* (la denominación más adecuada es cocientes de concentración, aunque la mayoría de los farmacólogos emplean el término antiguo incorrecto). Esta ecuación sencilla y de gran utilidad (2.10) es la *ecuación de Schild,* en honor del farmacólogo que la usó por primera vez para analizar el antagonismo entre fármacos.

La ecuación 2.10 puede expresarse logarítmicamente del siguiente modo:

$$\log (r_A - 1) = \log x_B - \log K_I \qquad (2.11)$$

Por consiguiente, la representación gráfica de $\log(r_A - 1)$ en función de log x_B, que normalmente se conoce como gráfica de Schild (como la de la figura 2.5), debe proporcionar una línea recta con pendiente igual a la unidad (es decir, su gradiente es igual a 1) y una intersección con el eje de abscisas igual al log K_B. De acuerdo con la anotación del pH y pK, la potencia del antagonista puede expresarse en forma de pA_2; en condiciones de antagonismo competitivo, $pA_2 = -\log K_B$. Numéricamente, pA_2 se define como el logaritmo negativo de la concentración molar de antagonista necesaria para dar lugar a una proporción de dosis de agonista igual a 2. Igual que en el caso de la anotación del pH, su principal ventaja es la de generar números sencillos: un pA_2 de 6,5 equivale a una K_B de $3{,}2 \times 10^{-7}$ mol/l.

El análisis del antagonismo competitivo muestra que la proporción de dosis *r* tiene las siguientes características:

- Solo depende de la concentración y de la constante de disociación en equilibrio del antagonista, y no de la magnitud de la respuesta seleccionada como punto de referencia para las mediciones (siempre que sea submáxima).

[5] A. V. Hill la publicó por primera vez en 1909, cuando todavía estudiaba medicina. Langmuir, un fisicoquímico que trabajaba en la adsorción de gases, la dedujo por su cuenta en 1916. Ambos ganaron posteriormente el Premio Nobel. Hasta hace poco, los farmacólogos la conocían como ecuación de Langmuir, aunque el mérito le corresponde a Hill.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

- No depende de la constante de disociación en equilibrio del agonista.
- Aumenta linealmente con x_B, y la pendiente de la gráfica que represente $(r_A - 1)$ frente a x_B es igual a 1; esta relación, al ser independiente de las características del agonista, debería ser igual para un antagonista contra todos los agonistas que actúen sobre la misma población de receptores.

Estas predicciones se han verificado con muchos ejemplos de antagonismo competitivo (v. fig. 2.5).

En esta sección hemos evitado entrar en más detalles y hemos simplificado considerablemente la teoría. Conforme vayamos aprendiendo más de los detalles moleculares verdaderos sobre la forma en que los receptores ejercen sus efectos biológicos (v. capítulo 3), serán más evidentes los inconvenientes de este abordaje teórico. El modelo de los dos estados puede incorporarse sin dificultad, aunque las complicaciones surgen sobre todo cuando incluimos la participación de las proteínas G (v. capítulo 3) en el esquema de reacción (porque desplazan el equilibrio entre R y R*), y cuando comprobamos que la «activación» de los receptores no es un simple fenómeno de conexión-desconexión, como se supone en el modelo de dos estados, sino que puede adoptar diferentes formas. A pesar de los intentos de los teóricos para incluir estas posibilidades, parece que las moléculas siempre van un paso por delante. No obstante, el modelo de los dos estados sigue siendo un punto de partida muy útil para desarrollar modelos cuantitativos de las acciones de los fármacos. A modo de introducción, recomendamos el libro de Kenakin (1997); su posterior revisión (Kenakin y Christopoulos, 2011) presenta una argumentación detallada de la utilidad de la cuantificación en el estudio de las acciones farmacológicas.

Unión de los fármacos a los receptores

- La unión de los fármacos a los receptores cumple obligatoriamente *la ley de acción de masas.*
- En equilibrio, el grado de ocupación es proporcional a la concentración del fármaco, de acuerdo con la *ecuación de Hill-Langmuir* (2.5).
- Cuanto mayor es la afinidad del fármaco por el receptor, menor es la concentración a la que alcanza un grado de ocupación determinado.
- Estos mismos principios se aplican cuando dos o más fármacos compiten por los mismos receptores; cada uno de ellos tiene el efecto de reducir la afinidad aparente por el otro.

NATURALEZA DE LOS EFECTOS DE LOS FÁRMACOS

Al describir cómo actúan los fármacos en este capítulo, nos hemos centrado fundamentalmente en las consecuencias de la activación de los receptores. En el capítulo 3 se comentan detalladamente los receptores y los efectos que provocan a nivel celular. Los conocimientos actuales acerca de estos efectos son bastante buenos. No obstante, es preciso recordar –en particular cuando se consideran los fármacos en un contexto terapéutico– que sus efectos directos en la función celular suelen producir otros efectos secundarios diferidos que, a menudo, revisten una notable importancia clínica con relación a la eficacia terapéutica y las reacciones adversas (fig. 2.14). Por ejemplo la activación de un receptor β-adrenérgico en el corazón (v. capítulos 3 y 21) origina alteraciones rápidas del funcionamiento del músculo cardíaco, así como cambios más lentos (de minutos a horas) del estado funcional de los receptores (p. ej., desensibilización), e incluso cambios más lentos (horas a días) en la expresión génica que ocasionan modificaciones a largo plazo (p. ej., hipertrofia) en la estructura y la función del corazón. Los opiáceos (v. capítulo 42) producen un efecto analgésico inmediato aunque después de algún tiempo se desarrolla tolerancia y dependencia y, en algunos casos, adicción a largo plazo. En estos y en muchos otros ejemplos se desconoce la naturaleza exacta del mecanismo implicado, aunque por regla general cualquier modificación fenotípica a largo plazo implica de forma necesaria la alteración de la expresión génica. A menudo, los fármacos se utilizan para tratar trastornos crónicos y la comprensión de los efectos a corto y largo plazo es cada vez más importante. Tradicionalmente, los farmacólogos han tendido a prestar una mayor atención a las respuestas fisiológicas a corto plazo, cuya investigación resulta mucho más sencilla, que a los efectos diferidos. Esta situación está cambiando en la actualidad.

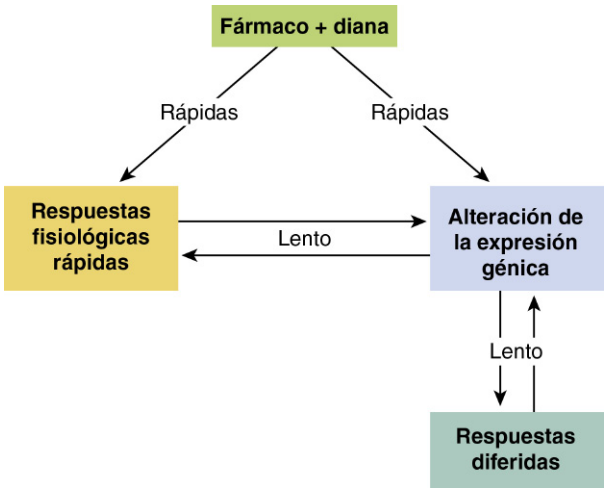


Fig. 2.14 Respuestas tempranas y tardías a los fármacos. Muchos fármacos actúan directamente sobre sus dianas (flecha izquierda) para provocar una respuesta fisiológica inmediata. Cuando se mantiene esta acción, es probable que dé lugar a cambios de la expresión génica que producirán efectos diferidos. Algunos fármacos (flecha derecha) actúan primariamente en la expresión génica y originan respuestas fisiológicas diferidas. Igualmente, los fármacos pueden actuar a través de ambas vías. Obsérvese la interacción bidireccional de la expresión génica y la respuesta.

Efectos de los fármacos

- Los fármacos ejercen su acción principalmente sobre dianas celulares, lo que da lugar a efectos en distintos niveles funcionales (p. ej., bioquímicos, celulares, fisiológicos y estructurales).
- El efecto directo del fármaco en su diana origina respuestas bioquímicas, celulares y fisiológicas agudas.
- Por lo general, las respuestas agudas dan lugar a *efectos diferidos a largo plazo*, como desensibilización o regulación a la baja de los receptores, hipertrofia, atrofia o remodelado tisular, tolerancia, dependencia o adicción.
- Las respuestas diferidas a largo plazo se deben a modificaciones de la expresión génica, aunque a menudo se desconocen los mecanismos a través de los cuales se conectan con los efectos agudos.
- Los efectos terapéuticos pueden basarse en las respuestas agudas (p. ej., utilización de broncodilatadores en el tratamiento del asma; capítulo 28) o respuestas diferidas (p. ej., antidepresivos; capítulo 47).

BIBLIOGRAFÍA Y LECTURAS RECOMENDADAS

Bibliografía general

Alexander, S.P.H., Benson, H.E., Faccenda, E., et al., 2013. The Concise Guide to Pharmacology 2013/2014. Br. J. Pharmacol. Special Issue 170 (8), 1449-1896. (*Summary data on a vast array of receptors, ion channels, transporters and enzymes and of the drugs that interact with them - valuable for reference*)

Colquhoun, D., 2006. The quantitative analysis of drug-receptor interactions: a short history. Trends Pharmacol. Sci. 27, 149-157. (*An illuminating account for those interested in the origins of one of the central ideas in pharmacology*)

Franks, N.P., 2008. General anaesthesia: from molecular targets to neuronal pathways of sleep and arousal. Nat. Rev. Neurosci. 9, 370-386.

Kenakin, T., 1997. Pharmacologic Analysis of Drug-Receptor Interactions. third ed. Lippincott-Raven, New York. (*Useful and detailed textbook covering most of the material in this chapter in greater depth*)

Kenakin, T., Christopoulos, A., 2013. Signalling bias in new drug discovery: detection, quantification and therapeutic impact. Nat. Rev. Drug Discov. 12, 205-216. (*Detailed discussion of the difficulties in measuring agonist efficacy and bias*)

Neubig, R., Spedding, M., Kenakin, T., Christopoulos, A., 2003. International Union of Pharmacology Committee on receptor nomenclature and drug classification: XXXVIII. Update on terms and symbols in quantitative pharmacology. Pharmacol. Rev. 55, 597-606. (*Summary of IUPHAR-approved terms and symbols relating to pharmacological receptors - useful for reference purposes*)

Rang, H.P., 2006. The receptor concept: pharmacology's big idea. Br. J. Pharmacol. 147 (Suppl. 1), 9-16. (*Short review of the origin and status of the receptor concept*)

Stephenson, R.P., 1956. A modification of receptor theory. Br. J. Pharmacol. 11, 379-393. (*Classic analysis of receptor action introducing the concept of efficacy*)

Mecanismos receptores: agonistas y eficacia

Bond, R.A., Ijzerman, A.P., 2006. Recent developments in constitutive receptor activity and inverse agonism, and their potential for GPCR drug discovery. Trends Pharmacol. Sci. 27, 92-96. (*Discussion of pathophysiological consequences of constitutive receptor activation and therapeutic potential of inverse agonists - mainly hypothetical so far, but with important implications*)

Bond, R.A., Leff, P., Johnson, T.D., et al., 1995. Physiological effects of inverse agonists in transgenic mice with myocardial overexpression of the $\beta_2$adrenoceptor. Nature 374, 270-276. (*A study with important clinical implications, showing that overexpression of β adrenoceptors results in constitutive receptor activation*)

Conn, P.J., Christopoulos, A., Lindsley, C.W., 2009. Allosteric modulators of GPCRs: a novel approach for the treatment of CNS disorders. Nat. Rev. Drug Discov. 8, 41-54. (*Outlines how drugs acting at allosteric sites may have therapeutic potential*)

Costa, T., Cotecchia, S., 2005. Historical review: negative efficacy and the constitutive activity of G protein-coupled receptors. Trends Pharmacol. Sci. 26, 618-624. (*A clear and thoughtful review of ideas relating to constitutive receptor activation and inverse agonists*)

De Ligt, R.A.F., Kourounakis, A.P., Ijzerman, A.P., 2000. Inverse agonism at G protein-coupled receptors: (patho)physiological relevance and implications for drug discovery. Br. J. Pharmacol. 130, 1-12. (*Useful review article giving many examples of constitutively active receptors and inverse agonists, and discussing the relevance of these concepts for disease mechanisms and drug discovery*)

Kelly, E., 2013. Efficacy and ligand bias at the μ-opioid receptor. Br. J. Pharmacol. 169, 1430-1446. (*A readable account of the problems of measuring efficacy as well as a discussion of agonist bias at an important brain receptor*)

Kenakin, T., Christopoulos, A., 2011. Analytical pharmacology: the impact of numbers on pharmacology. Trends Pharmacol. Sci. 32, 189-196. (*A theoretical treatment that attempts to take into account recent knowledge of receptor function at the molecular level*)

May, L.T., Leach, K., Sexton, P.M., Christopoulos, A., 2007. Allosteric modulation of G protein-coupled receptors. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 47, 1-51. (*Comprehensive review describing the characteristics, mechanisms and pharmacological implications of allosteric interactions at GPCRs*)

Seifert, R., Wenzel-Seifert, K., 2002. Constitutive activity of G protein-coupled receptors: cause of disease and common properties of wild-type receptors. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 366, 381-416. (*Detailed review article emphasising that constitutively active receptors occur commonly and are associated with several important disease states*)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

3 Cómo actúan los fármacos: aspectos moleculares

RESUMEN

En este capítulo nos desplazamos de los principios generales de la acción farmacológica esbozados en el capítulo 2 al estudio de las moléculas que se encargan de reconocer las señales químicas y de traducirlas en respuestas celulares. La farmacología molecular ha avanzado rápidamente en los últimos años. Estos conocimientos tan recientes no solo están modificando nuestra percepción de la acción de los fármacos; también están abriendo muchas posibilidades terapéuticas nuevas, que analizaremos más detalladamente en otros capítulos.

En primer lugar, consideraremos los tipos de proteínas diana sobre las que actúan los fármacos. A continuación describiremos las principales familias de receptores y canales iónicos que se han descubierto mediante clonación y estudios estructurales. Por último, comentaremos las diferentes formas de acoplamiento receptor-efector (mecanismos de transducción de señales) por las que los receptores regulan el funcionamiento celular. Uno de los temas más destacados es la relación entre la estructura molecular de un receptor y su acoplamiento funcional con un tipo determinado de sistema efector. En los dos capítulos siguientes veremos cómo estos procesos moleculares influyen en aspectos importantes de la función celular: una base muy útil para poder comprender los efectos de los fármacos sobre los organismos vivos intactos. Entraremos en más detalles de los necesarios para comprender los principios elementales de la farmacología actual, con la intención de que los estudiantes, si lo desean, echen una ojeada o se salten estos capítulos sin perder el hilo; no obstante, confiamos en que la farmacología del mañana se afiance sólidamente en los avances de la biología molecular y celular que analizamos aquí.

DIANAS PARA LA ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Las proteínas que sirven de diana para la acción farmacológica en las células de los mamíferos (fig. 3.1) y que describimos en este capítulo pueden clasificarse de forma general en:

- Receptores.
- Canales iónicos.
- Enzimas.
- Transportadores (moléculas transportadoras).

La inmensa mayoría de los fármacos importantes actúan sobre uno o varios de estos tipos de proteínas, aunque existen excepciones. Por ejemplo, la **colchicina** usada para tratar los ataques de gota (capítulo 26) interactúa con la tubulina, una proteína estructural, mientras que algunos inmunodepresores (p. ej., la **ciclosporina;** capítulo 26) se unen a unas proteínas citosólicas conocidas como inmunofilinas. También se usan anticuerpos terapéuticos que actúan como citocinas secuestradoras (mediadores proteicos implicados en la inflamación; v. capítulo 26). Los quimioterápicos (capítulos 50-56), utilizados para eliminar microorganismos invasores o células tumorales, utilizan como dianas el ADN y los componentes de la pared celular, así como otras proteínas.

RECEPTORES

Los receptores (v. fig. 3.1A) son los elementos de detección del sistema de comunicaciones químicas que coordina la función de las distintas células del organismo y en el que actúan como mensajeros las diferentes hormonas, transmisores y demás mediadores que analizamos en la sección 2. Muchos fármacos de uso terapéutico actúan como agonistas o antagonistas sobre receptores de mediadores endógenos conocidos. En la mayoría de los casos, el mediador endógeno se descubrió antes (a menudo muchos años antes) de que se caracterizara farmacológica y bioquímicamente el receptor; sin embargo, en fechas recientes, muchos receptores han sido identificados inicialmente en función de sus características farmacológicas o moleculares. En ciertos casos, como en los de los receptores de cannabinoides y de opioides (v. capítulos 19 y 42), los mediadores endógenos fueron identificados tiempo después; en otros, conocidos como *receptores huérfanos* (v. más adelante), el mediador, si existe, sigue siendo desconocido.

CANALES IÓNICOS

Los canales iónicos[1] son, esencialmente, compuertas en las membranas celulares que permiten el paso selectivo de determinados iones y cuya apertura o cierre se ven inducidos por diversos mecanismos. Dos tipos importantes son los *canales iónicos controlados por ligandos* y los *canales iónicos controlados por voltaje.* Los primeros se abren solamente cuando una o más moléculas agonistas se unen, y son debidamente clasificados como receptores, ya que la unión a un agonista es necesaria para activarlos. Los canales controlados por voltaje son regulados por cambios en el potencial transmembrana en vez de por la unión con el agonista.

Por lo general, los fármacos afectan a la función del canal iónico de varias formas:

1. Mediante su unión a la propia proteína del canal, ya sea al lugar de unión del ligando *(ortostéricos)* en los canales controlados por ligando o a otros sitios *(alostéricos).* En el caso más sencillo, ilustrado por la acción de los anestésicos locales sobre el canal de sodio controlado por voltaje (v. capítulo 43), la molécula del fármaco tapona físicamente el canal (v. fig. 3.1B), bloqueando el paso de iones. Otros ejemplos de fármacos que se unen a los lugares alostéricos de la proteína del canal y, por tanto, afectan a sus mecanismos de compuerta son:
   - Tranquilizantes **benzodiacepínicos** (v. capítulo 44). Estos fármacos se unen a una región del complejo receptor $GABA_A$-canal de cloruro (un canal controlado por ligando), que es diferente del sitio de unión del GABA, y facilitan la apertura del canal mediada por el neurotransmisor inhibidor GABA (v. capítulo 38).

[1]«Los canales iónicos y las propiedades eléctricas que confieren a las células intervienen en cada uno de los rasgos que nos diferencian de las piedras del campo.» (Armstrong C M 2003 Voltage-gated K channels; http://www.stke.org).

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

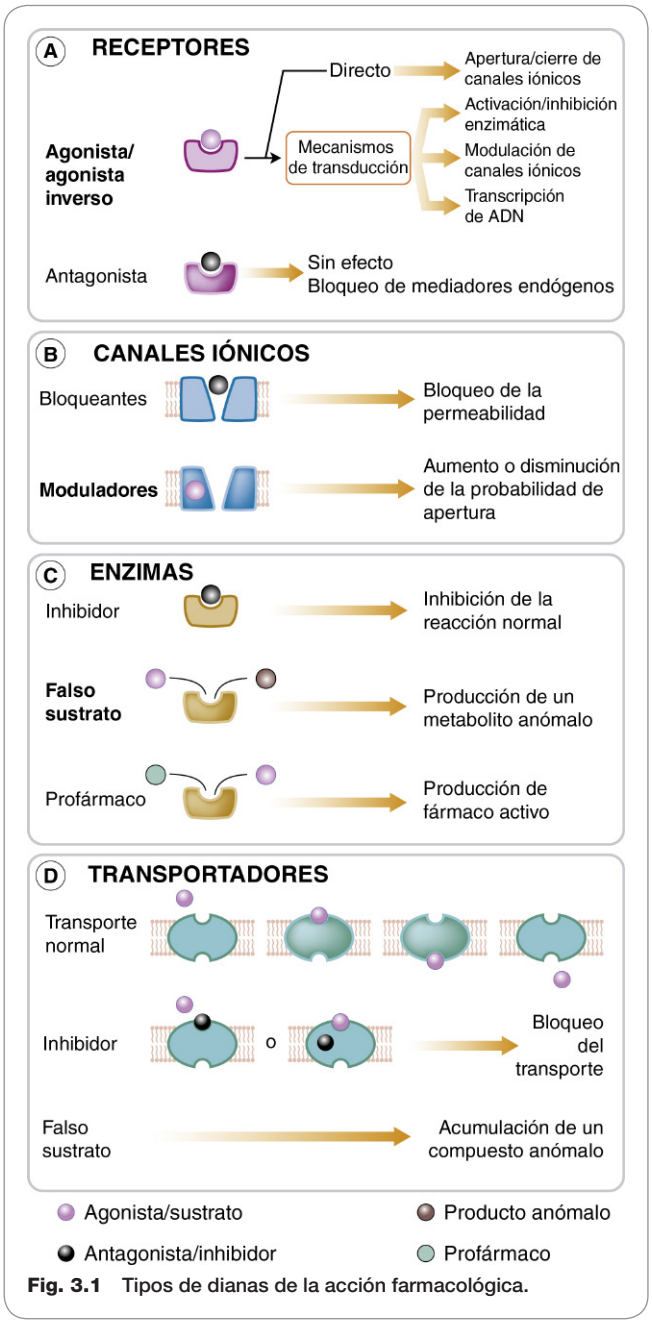


Fig. 3.1 Tipos de dianas de la acción farmacológica.

- Vasodilatadores del tipo de las **dihidropiridinas** (v. capítulo 22), que inhiben la apertura de los canales de calcio del tipo L (v. capítulo 4).
- **Sulfonilureas** (v. capítulo 31), usadas para tratar la diabetes, que actúan sobre los canales de potasio controlados por ATP en las células β del páncreas, potenciando así la secreción de insulina.

2. Mediante interacción indirecta, en la que participan proteínas G y otros intermediarios (v. más adelante).
3. Mediante la alteración del nivel de expresión de los canales iónicos sobre la superficie celular. Por ejemplo, la **gabapentina** reduce la inserción de canales de calcio en la membrana plasmática de las neuronas (capítulo 45).

Más adelante se ofrece un resumen de las distintas familias de canales iónicos y sus funciones.

ENZIMAS

Muchas dianas farmacológicas son enzimas (v. fig. 3.1C). A menudo, la molécula de fármaco es un análogo del sustrato que actúa como un inhibidor competitivo de la enzima, (p. ej., el **captopril,** que actúa sobre la enzima de conversión de angiotensina; capítulo 22); en otros casos, la unión es irreversible y no competitiva (p. ej., el **ácido acetilsalicílico,** que actúa sobre la ciclooxigenasa; capítulo 26). Los fármacos pueden actuar también como falsos sustratos: la molécula de fármaco sufre una transformación química y da lugar a un producto anómalo que modifica la vía metabólica normal. Un buen ejemplo es el **fluorouracilo,** un antineoplásico que sustituye al uracilo como producto intermedio en la biosíntesis de las purinas, pero no se puede convertir en timidilato, con lo que bloquea la síntesis de ADN e impide la división celular (capítulo 56).

Conviene señalar igualmente que los fármacos pueden precisar una degradación enzimática para pasar de una forma inactiva, el profármaco (v. capítulo 9), a otra activa (p. ej., el **enalapril** es transformado por las esterasas en enalaprilato, que inhibe la enzima de conversión de angiotensina). Por otra parte, como se explica en el capítulo 57, la toxicidad de los fármacos se debe a menudo a la conversión enzimática de la molécula del fármaco en un metabolito reactivo. El **paracetamol** (v. capítulo 26) causa lesiones hepáticas de esta forma. Se trata de una reacción secundaria no deseada, independiente del efecto primario del fármaco, pero que tiene una importancia enorme en la práctica.

TRANSPORTADORES

El movimiento de iones y pequeñas moléculas orgánicas a través de las membranas celulares suele producirse a través de los canales (v. anteriormente) o por la acción de una proteína de transporte, debido a que las moléculas permeantes son a menudo demasiado polares (es decir, insuficientemente liposolubles) para atravesar las membranas lipídicas por sí mismas (v. fig. 3.1D). Muchos de estos transportadores son conocidos. Entre los ejemplos de especial importancia farmacológica se cuentan los responsables del transporte de iones y muchas moléculas orgánicas por el túbulo renal, la salida de Na^+ y Ca^{2+} de las células, la captación de precursores de neurotransmisores (como colina) o de los propios neurotransmisores (como aminas y aminoácidos) por las terminaciones nerviosas, y el transporte de moléculas de fármaco y de sus metabolitos a través de las membranas celulares y barreras epiteliales. En capítulos posteriores encontraremos con frecuencia este tipo de transportadores.

En muchos casos, la hidrólisis del ATP aporta la energía necesaria para el transporte de sustancias contra un gradiente electroquímico. Dichas proteínas de transporte incluyen un lugar distinto de unión al ATP y son denominadas transportadores de tipo ABC *(ATP-binding cassette).* Ejemplos importantes en este contexto son la bomba de sodio (Na^+/K^+-ATPasa; v. capítulo 4) y los transportadores implicados en la *multirresistencia a fármacos* (MDR), que expulsan los fármacos citotóxicos de las células cancerosas y microbianas, dando lugar al desarrollo de resistencia a estos agentes terapéuticos (v. capítulo 56). En otros casos, incluido el de los transportadores de neurotransmisores, el transportador de moléculas orgánicas se acopla al transporte de iones (generalmente Na^+), ya sea en la misma dirección *(cotransportador)* o en la opuesta *(antiportador),* y, en consecuencia, depende del gradiente electroquímico para el Na^+ generado por la bomba de sodio dependiente de ATP. Las proteínas transportadoras contienen una zona de reconocimiento que les confiere especificidad para una determinada sustancia permeante y esas zonas de reconocimiento pueden servir también como dianas para fármacos que bloquean el sistema de transporte.

La importancia de los transportadores como causa de variación individual en las características farmacocinéticas de varios fármacos es cada vez más reconocida (v. capítulo 10).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

PROTEÍNAS RECEPTORAS

CLONACIÓN DE RECEPTORES

En los años setenta la farmacología entró en una nueva fase cuando se confirmó por medios bioquímicos la existencia real de los receptores, que hasta ese momento habían sido solo entidades teóricas, gracias al desarrollo de técnicas para marcar radiactivamente los receptores (v. capítulo 2) que permitían extraer y purificar el material marcado.

Tras el aislamiento y purificación de las proteínas receptoras, se pudo analizar la secuencia de aminoácidos de un segmento corto para deducir la secuencia de bases del ARNm correspondiente y determinar la secuencia completa del ADN mediante métodos convencionales de clonación a partir de una biblioteca de ADNc procedente de un tejido rico en el receptor estudiado. De este modo se obtuvieron los primeros clones de receptores, aunque posteriormente se utilizaron frecuentemente la clonación de expresión y algunas estrategias de clonación basadas en homologías de secuencia (gracias a la secuenciación del genoma completo de varias especies, incluida la nuestra), en las que no es necesario aislar y purificar previamente la proteína receptora. En la actualidad se han clonado varios cientos de receptores de las cuatro familias estructurales (v. más adelante 25). Por el momento no conocemos los ligandos endógenos de muchos de estos nuevos receptores identificados por clonación génica, y se les denomina «receptores huérfanos».[2] A menudo, la identificación de ligandos para estos supuestos receptores entraña diversas dificultades. Sin embargo, existen algunos ejemplos (p. ej., el receptor de cannabinoides; v. capítulo 19) en los que algunos ligandos importantes se han vinculado con receptores considerados huérfanos hasta ahora, y otros, como los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR) que se han constituido en diana de diversos fármacos de importancia terapéutica (v. capítulo 32), aunque el ligando endógeno no se conoce. Se ha generado un considerable optimismo en el sentido de que, investigando esta clase de receptores, puedan obtenerse nuevos fármacos terapéuticos.

Gran parte de la información se ha obtenido introduciendo el ADN clonado que codifica determinados receptores en líneas celulares, con lo que se logran células que expresan los receptores ajenos de modo funcional. Estas células modificadas mediante ingeniería genética permiten un control mucho más preciso de los receptores expresados del que se puede conseguir con células naturales o tejidos intactos y la técnica se emplea mucho para estudiar las características farmacológicas y de unión de los receptores clonados. Los receptores humanos expresados, que a menudo difieren en su secuencia y en sus propiedades farmacológicas de los equivalentes animales, pueden ser estudiados de este modo.

La clonación de receptores reveló la existencia de variantes moleculares (subtipos) de receptores conocidos que no se habían detectado en los estudios farmacológicos. Esto produjo alguna confusión taxonómica pero, a la larga, la caracterización molecular de los receptores resulta esencial. Barnard, uno de los mayores expertos en la clonación de receptores, no se extraña de la proliferación de subtipos moleculares de receptores que los farmacólogos creían que conocían perfectamente y cita a santo Tomás de Aquino: «Los tipos y las sombras han llegado a su fin, ya que ha llegado el nuevo rito». El nuevo rito, afirmó Barnard con seguridad, era la biología molecular.

El análisis del genoma del ser humano y otros mamíferos indica que existen varios cientos de genes que codificarían proteínas semejantes a receptores, muchos de ellos todavía por caracterizar plenamente.

Los receptores son proteínas habitualmente inmersas en los lípidos de la membrana y, por este motivo, ha resultado muy difícil cristalizarlos. La obtención de cristales de una proteína permite analizar su estructura con gran resolución mediante técnicas de difracción de rayos X. Buena parte de lo que sabemos acerca de la estructura de los canales iónicos controlados por ligandos proviene del trabajo con el receptor nicotínico de acetilcolina, si bien los últimos años han sido testigo de grandes avances en la cristalización de otros tipos de receptores. Hasta ahora, la mayoría de la información obtenida se refiere a cómo los ligandos se unen a sus sitios de reconocimiento (es decir, los dominios extracelulares), pero estamos empezando a conocer algo más de los cambios conformacionales en el receptor inducidos por agonistas y cómo se desencadena la señal intramolecular (v. Audet y Bouvier, 2012).

Ahora que se han identificado claramente los genes, la atención se ha desplazado a la caracterización farmacológica de los receptores, y a la determinación de sus características moleculares y funciones fisiológicas.

TIPOS DE RECEPTORES

Los receptores desencadenan muchos tipos diferentes de efectos celulares. Algunos de ellos son muy rápidos, como los implicados en la transmisión sináptica y actúan en milisegundos, mientras que otros efectos mediados por receptores, como los producidos por la hormona tiroidea o distintas hormonas esteroideas, actúan a lo largo de horas o días. También existen numerosos ejemplos intermedios: las catecolaminas suelen actuar en cuestión de segundos, mientras que muchos péptidos tardan bastante más en ejercer sus efectos. No debe sorprendernos que existan tipos muy diferentes de acoplamiento entre la ocupación del receptor y la aparición de la respuesta. Basándonos en la estructura molecular y la naturaleza de este acoplamiento (el mecanismo de transducción), podemos distinguir cuatro tipos de receptores o superfamilias (figs. 3.2 y 3.3; tabla 3.1).

- Tipo 1: **canales iónicos controlados por ligandos** (también conocidos como **receptores ionótropos**).[3] La cadena de descubrimientos que culminó en la tipificación molecular de estos receptores ha sido descrita por Halliwell (2007). En general, estos son los receptores sobre los que actúan los neurotransmisores rápidos.
- Tipo 2: **receptores acoplados a las proteínas G** (GPCR), también llamados **receptores metabótropos** o **receptores con siete dominios transmembrana** (7-TM o heptahelicoidales). Son receptores de membrana que se acoplan a sistemas efectores intracelulares principalmente por medio de una proteína G (v. más adelante). Son la familia[4] más numerosa y comprenden receptores de muchas hormonas y transmisores lentos (v. tabla 3.1).
- Tipo 3: **receptores ligados a cinasas y relacionados.** Se trata de un grupo extenso y heterogéneo de receptores de membrana que responden a mediadores proteicos.

[2]Un término extrañamente dickensiano que parece inapropiadamente condescendiente, ya que podemos suponer que esos receptores desempeñan funciones específicas en la señalización fisiológica: su «orfandad» refleja nuestra ignorancia, no su naturaleza. En www.guidetopharmacology.org/GRAC/FamilyDisplayForward?familyId = 115#16 encontrará más información sobre los receptores huérfanos.

[3]Aquí, en el caso de los receptores, consideramos que los canales iónicos controlados por ligandos son un ejemplo de familia de receptores. Más adelante describiremos otros tipos de canales iónicos; muchos de ellos también son dianas farmacológicas, aunque no receptores en un sentido estricto.

[4]Existen 865 GPCR humanos, que forman un 1,6% del genoma (Fredriksson y Shiöth, 2005). Se cree que cerca de 500 de estos son receptores de olores implicados en las sensaciones del olfato y el gusto; el resto correspondería a receptores de mediadores endógenos conocidos o desconocidos –un número suficiente para tener entretenidos a los farmacólogos durante algún tiempo–.

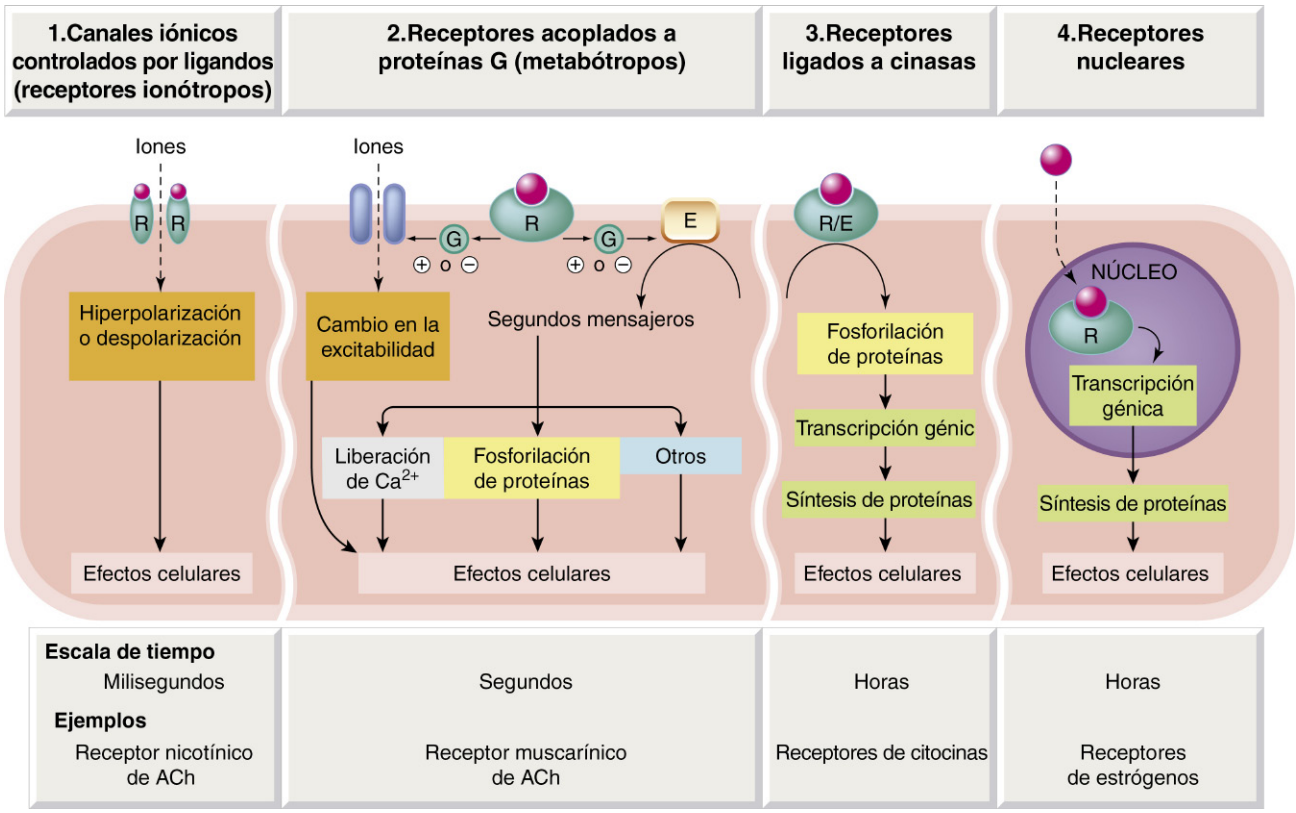


Fig. 3.2 **Tipos de acoplamiento receptor-efector.** ACh, acetilcolina; E, enzima; G, proteínas G; R, receptor.

Constan de un dominio extracelular para la unión con los ligandos, conectado a un dominio intracelular a través de una única hélice transmembrana. En muchos casos, el dominio intracelular es de tipo enzimático (con actividad de proteína cinasa o guanilato ciclasa).

- Tipo 4: **receptores nucleares.** Estos receptores regulan la transcripción génica.[5] Los receptores de este tipo también reconocen numerosas moléculas extrañas, induciendo la expresión de enzimas que las metabolizan.

ESTRUCTURA MOLECULAR DE LOS RECEPTORES

En la figura 3.3 se muestra la organización molecular de algunos miembros típicos de cada una de estas cuatro superfamilias de receptores. Aunque existen diferencias importantes en las secuencias de determinadas regiones de cada uno de estos receptores, y la longitud de los principales dominios intra- y extracelulares también varía entre los miembros de una misma familia, los patrones estructurales generales y las correspondientes vías de transducción de señales son muy constantes. El descubrimiento de que solo cuatro superfamilias de receptores forman una base sólida para interpretar la compleja mezcla de información sobre los efectos de una gran parte de los fármacos que se han estudiado ha sido uno de los avances más estimulantes de la farmacología moderna.

HETEROGENEIDAD Y SUBTIPOS DE RECEPTORES

En cada familia de receptores existen generalmente distintas variantes moleculares, o subtipos, con una arquitectura parecida, pero con diferencias importantes en sus secuencias y, a menudo, en sus propiedades farmacológicas.[6] A este respecto son típicos los receptores nicotínicos de acetilcolina; existen diferentes subtipos en distintas regiones cerebrales (v. tabla 39.2) y estos difieren de los receptores musculares. Ahora se sabe que algunas de las diferencias farmacológicas (p. ej., sensibilidad a los bloqueantes) observadas entre los receptores colinérgicos nicotínicos del músculo y el cerebro se deben a diferencias en secuencias concretas; sin embargo, por lo que sabemos, todos los receptores nicotínicos de acetilcolina responden al mismo mediador fisiológico y producen el mismo tipo de respuesta sináptica; la causa de que hayan aparecido tantas variantes sigue siendo un rompecabezas.

▼ Una parte importante de las variaciones de secuencia responsables de la diversidad de los receptores tiene lugar a nivel genómico; es decir, distintos genes dan lugar a diferentes subtipos de receptores. Otras variaciones se deben a corte y empalme alternativo del ARNm, lo que significa que un mismo gen puede dar lugar a más de una isoforma de receptor. Tras la traducción del ADN genómico, el ARNm contiene normalmente regiones no codificantes (intrones) que se escinden mediante corte y empalme del ARNm antes de que el mensaje se traduzca en una proteína. Dependiendo de la localización de los puntos de unión, los empalmes pueden dar lugar a la inserción o la deleción de una o varias de las regiones codificantes del ARNm, originando formas cortas o largas de la proteína. Esta es una fuente importante de variabilidad, especialmente en los GPCR y produce receptores con diferentes características de unión y mecanismos de transducción de señales, aunque todavía está por determinar su importancia farmacológica. Otro proceso que puede dar lugar a distintos receptores a partir del mismo gen es la edición del ARNm, que consiste en la sustitución de una base del ARNm por otra, lo que determina una pequeña variación de la secuencia de aminoácidos del receptor.

[5] El término *receptor nuclear* induce a confusión, porque algunos están situados realmente en el citosol y se desplazan al núcleo en presencia del ligando.

[6] Actualmente, los receptores de 5-HT (v. capítulo 15) son los campeones de la diversidad, con 14 subtipos clonados.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

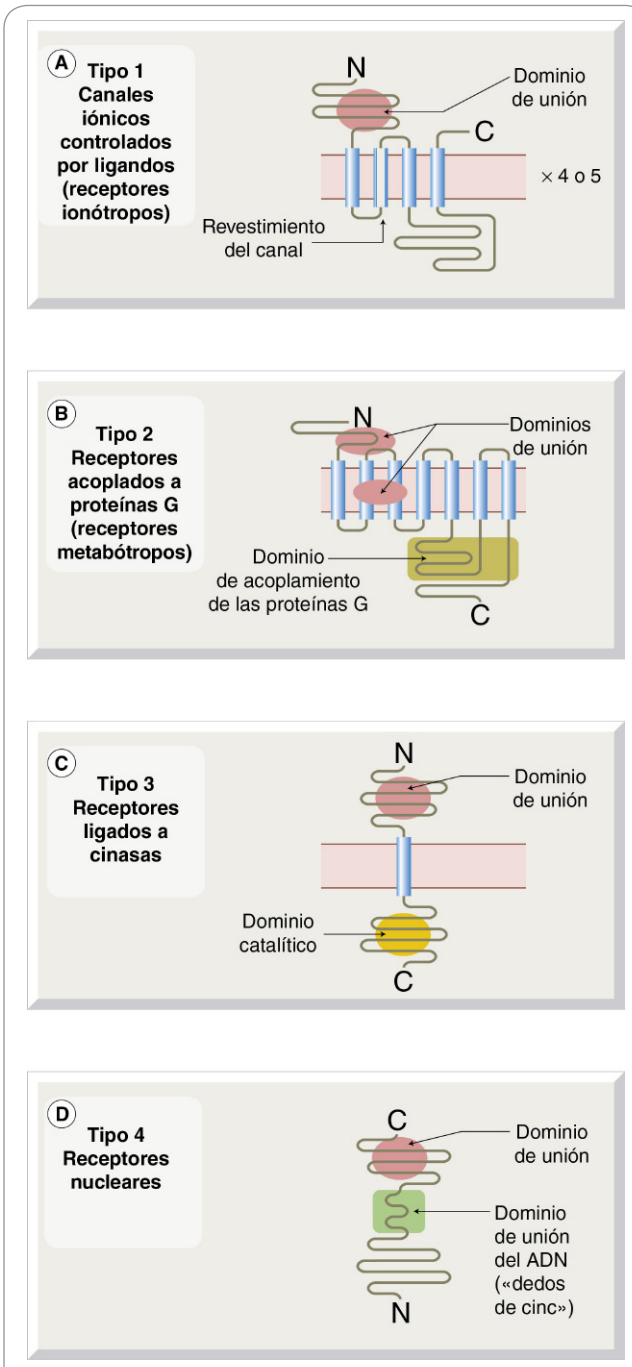


Fig. 3.3 Estructura general de cuatro familias de receptores. Los segmentos rectangulares representan regiones α-helicoidales hidrófobas de la proteína que constan de unos 20 aminoácidos, que forman los dominios transmembrana de los receptores. [**A**] Tipo 1: canales iónicos controlados por ligandos. El ejemplo ilustrado en la figura muestra la estructura en subunidades del receptor nicotínico de acetilcolina. La figura 3.20 presenta la estructura en subunidades de otros canales iónicos controlados por ligandos. Muchos canales iónicos controlados por ligandos contienen cuatro o cinco subunidades del tipo indicado y el complejo está formado por 16-20 segmentos transmembrana que rodean un canal iónico central. [**B**] Tipo 2: receptores acoplados a proteínas G. [**C**] Tipo 3: receptores ligados a cinasas. Casi todos los receptores de factores de crecimiento incorporan los dominios enzimático (cinasa) y de unión al ligando en la misma molécula, como se muestra en la figura, mientras que los receptores citocínicos carecen de un dominio intracelular con actividad cinasa pero se unen a cinasas citosólicas. Existen también otras variantes estructurales. [**D**] Tipo 4: receptores nucleares que controlan la transcripción génica.

Este tipo de heterogeneidad molecular es un rasgo de todas las clases de receptores y de las proteínas funcionales en general. Continuamente se descubren nuevos subtipos e isoformas de receptores y periódicamente se actualiza el catálogo (www.guidetopharmacology.org/). Ya hemos comentado los problemas de clasificación, nomenclatura y taxonomía que se derivan de esta avalancha de datos. Desde el punto de vista farmacológico, cuando intentamos conocer los diferentes fármacos y los efectos que tienen en los organismos vivos, así como encontrar fármacos mejores, es muy importante tener en cuenta la farmacología molecular. El «nuevo rito» ha resultado muy revelador en muchos aspectos, pero la gran complejidad del comportamiento de las moléculas nos indica que todavía queda mucho camino por recorrer antes de alcanzar la utopía reduccionista que prometió la biología molecular. Cuando lo consigamos, este libro será mucho más breve. Mientras tanto, intentaremos seleccionar los principios generales sin embrollarnos demasiado con los detalles.

A continuación describiremos las características de cada una de las cuatro superfamilias de receptores.

TIPO 1: CANALES IÓNICOS CONTROLADOS POR LIGANDOS

En esta descripción general de la estructura de un canal iónico controlado por ligando nos centraremos principalmente en el receptor nicotínico de acetilcolina, presente en la unión neuromuscular esquelética (capítulo 13). Es uno de los mejor conocidos, y su estructura y función son similares a las de otros receptores con lazos de cisteína (así llamados porque su estructura consta de un gran dominio intracelular entre los dominios transmembrana 3 y 4 que contiene múltiples residuos de cistina [v. fig. 3.3A]), que también incluyen los receptores de glicina y $GABA_A$ (capítulo 38), así como el receptor 5-HT_3 (capítulos 15 y 39). Hay otros tipos de canales iónicos controlados por ligando, que se diferencian en varios aspectos del receptor nicotínico de acetilcolina, como son los receptores ionótropos del glutamato (capítulo 38) y los purinérgicos P2X (capítulos 16 y 39).

ESTRUCTURA MOLECULAR

Los canales iónicos controlados por ligando poseen unas características estructurales comunes con otros canales iónicos, que se describen más adelante. El receptor nicotínico de acetilcolina (fig. 3.4) ha sido el primero que se ha clonado. Se forma por el ensamblaje de cuatro tipos diferentes de subunidades, denominadas α, β, γ y δ, cada una de ellas con una masa molecular (M_r) de 40-58 kDa. Las cuatro subunidades muestran una notable homología en sus secuencias y cada una de ellas contiene cuatro hélices α transmembrana, que se insertan en la membrana tal como se muestra en la figura 3.4B. La estructura pentamérica (α_2, β, γ, δ) origina dos zonas de unión para la acetilcolina, cada una de las cuales se encuentra en la superficie de unión entre una de las dos subunidades α y su vecina. Ambas deben unirse a moléculas de acetilcolina para que se active el receptor. Este receptor es suficientemente grande para visualizarse en las microfotografías electrónicas; en la figura 3.4B se muestra su estructura, que se basa fundamentalmente es un estudio de difracción electrónica de alta resolución (Miyazawa et al., 2003). Cada subunidad atraviesa la membrana cuatro veces, de modo que el canal consta de no menos de 20 hélices transmembrana que rodean un poro central.

▼Los dos sitios de unión de la acetilcolina se encuentran en la región N-terminal extracelular de las dos subunidades α. Una de las hélices transmembrana (M_2) de cada una de las cinco subunidades forma el revestimiento del canal iónico (v. fig. 3.4). Las cinco hélices M_2 que configuran el poro se encuentran retorcidas hacia el interior a través de la membrana, formando una constricción. Cuando las moléculas de acetilcolina se unen, se produce un cambio de configuración en la porción extracelular del receptor (v. revisión de Gay y Yakel, 2007) que pliega las subunidades α, haciendo que los segmentos M2 retorcidos

Tabla 3.1 Los cuatro tipos principales de receptores

	Tipo 1: Canales iónicos controlados por ligandos	Tipo 2: Receptores acoplados a proteínas G	Tipo 3: Receptores ligados a cinasas	Tipo 4: Receptores nucleares
Localización	Membrana	Membrana	Membrana	Intracelular
Efector	Canal iónico	Canal o enzima	Proteína cinasa	Transcripción génica
Acoplamiento	Directo	Proteínas G o arrestina	Directo	A través del ADN
Ejemplos	Receptor nicotínico de acetilcolina, receptor $GABA_A$	Receptor muscarínico de acetilcolina, receptores adrenérgicos	Receptores de insulina, de factores de crecimiento, de citocinas	Receptores de esteroides
Estructura	Ensamblaje oligomérico de subunidades alrededor de un poro central	Ensamblaje mono- u oligomérico de subunidades con siete hélices transmembrana y dominio de acoplamiento a proteína G intracelular	Hélice transmembrana simple que conecta el dominio del receptor extracelular y el dominio de la cinasa intracelular	Estructura monomérica con dominios para el receptor y la unión del ADN

giren y, así, abran el canal (Miyazawa y et al., 2003). El revestimiento del canal contiene una serie de residuos aniónicos que hace que el propio canal presente permeabilidad selectiva a los cationes (principalmente Na^+ y K^+, aunque algunos tipos de receptores nicotínicos también son permeables al Ca^{2+}).

Mediante la mutagénesis dirigida a zonas específicas, que permite alterar regiones cortas o residuos concretos de la secuencia de aminoácidos, se ha demostrado que una mutación en un residuo crítico en la hélice M_2 modifica el canal, que pasa de ser selectivo para los cationes (y, por consiguiente, excitador en el contexto de la función sináptica) a ser selectivo para los aniones (típico de los receptores de neurotransmisores inhibidores, como GABA y glicina). Otras mutaciones afectan a propiedades como el control de la apertura y el cierre y la desensibilización de los canales controlados por ligandos.

Otros canales iónicos controlados por ligando, como algunos receptores de glutamato (v. capítulo 38) y los receptores P2X (v. capítulo 39), cuyas estructuras presenta la figura 3.5, tienen una arquitectura diferente. Los receptores ionótropos del glutamato son tetraméricos y el poro se forma a partir de lazos en vez de hélices transmembrana, al igual que en otros muchos canales iónicos (no controlados por ligando; v. más adelante). Los receptores P2X son triméricos y cada unidad tiene tan solo dos dominios transmembrana (North, 2002). El receptor nicotínico y otros receptores con lazos de cisteína son pentámeros con dos sitios de unión al agonista en cada receptor. La unión de una molécula agonista a un sitio aumenta la afinidad de unión en el otro (cooperación positiva), y es necesario que ambos sitios estén ocupados para que el receptor se active y el canal se abra. Algunos receptores ionótropos del glutamato tienen hasta cuatro sitios de unión de agonistas y los receptores P2X poseen tres, pero aparentemente se abren cuando dos moléculas de agonista están unidas. Vemos una vez más que el sencillo modelo de activación de receptor mostrado en la figura 2.1 es una simplificación excesiva, porque solo plantea la unión de una molécula de agonista para producir la respuesta. En caso de unión de dos o más moléculas de agonista, se necesitan modelos matemáticos más complejos (v. Colquhoun, 2006).

MECANISMO DE COMPUERTA

Los receptores de este tipo controlan los acontecimientos sinápticos más rápidos del sistema nervioso, en los que un neurotransmisor actúa sobre la membrana postsináptica de un nervio o una célula muscular, incrementando de modo transitorio su permeabilidad a determinados iones. La mayoría de los neurotransmisores excitadores, como la acetilcolina en la placa neuromuscular (capítulo 13) o el glutamato en el sistema nervioso central (capítulo 38), aumentan la permeabilidad a Na^+ y K^+, y en algunos casos, también al Ca^{2+}. Con potenciales de membrana negativos, esto genera una corriente de entrada neta, conducida fundamentalmente por Na^+, que despolariza la célula y aumenta las probabilidades de que se origine un potencial de acción. La acción del transmisor alcanza un valor máximo en una fracción de milisegundo y normalmente desaparece en unos pocos milisegundos. La elevada velocidad de esta respuesta implica que el acoplamiento entre el receptor y el canal iónico es de tipo directo y la estructura molecular del complejo receptor-canal (v. anteriormente) concuerda con este modelo. A diferencia de otras familias de receptores (v. más adelante), en el proceso de transducción no existe ninguna etapa bioquímica intermedia.

▼ La técnica de registro con fijación de voltaje en parches de membrana *(patch-clamp)* desarrollada por Neher y Sakmann permite medir directamente la minúscula corriente que fluye a través de un solo canal iónico (fig. 3.6), y los resultados han confirmado plenamente la interpretación anterior de las propiedades del canal basada en el análisis de ruido de Katz y Miledi en 1972. La técnica de *patch-clamp* nos aporta un cuadro, infrecuente en la biología, del comportamiento fisiológico de moléculas proteicas individuales en tiempo real y ha generado muchos conocimientos nuevos sobre los mecanismos de compuerta y sobre las características de permeabilidad de los canales controlados por ligando y/o por voltaje (v. fig. 3.6). La magnitud de la conductancia de un solo canal confirma que la entrada y la salida tienen lugar a través de un único poro físico de la membrana, ya que el flujo iónico es demasiado elevado (aproximadamente 10^7 iones por segundo) para ser compatible con un mecanismo de transportador. La conductancia que producen en el canal diferentes agonistas es igual para todos, mientras que el tiempo medio de apertura de los canales varía. El esquema de interacción entre ligando y receptor presentado en el capítulo 2 es un modelo útil de la compuerta de los canales iónicos. Se cree que la configuración AR*, que representa el canal iónico abierto, es la misma para todos los agonistas y es la razón por la que no varía la conductancia de los canales. Desde el punto de vista cinético, el tiempo medio de apertura depende fundamentalmente de la constante de velocidad de cierre, α, que varía de unos fármacos a otros. Como explicamos en el capítulo 2, un agonista muy eficaz que active un porcentaje importante de los receptores que ocupa se caracterizará por $\beta/\alpha >> 1$, mientras que un fármaco de menor eficacia tendrá un valor inferior de β/α.

En algunos canales iónicos controlados por ligando la situación es más complicada, porque los distintos agonistas pueden hacer que los canales se abran con distintos niveles de conductancia (v. fig. 3.6). Esto significa que hay más de una conformación AR*. Además, la desensibilización de los canales iónicos controlados por ligando (v. capítulo 2) también implica uno o más estados de conformación adicionales inducidos por agonistas. Estos hallazgos obligan a reelaborar el esquema simple que solo representa un único estado abierto, AR*, y son un ejemplo de cómo el comportamiento real de los receptores hace que nuestros modelos teóricos parezcan un tanto deshilachados.

TIPO 2: RECEPTORES ACOPLADOS A LAS PROTEÍNAS G

La extensa familia de GPCR comprende muchos de los receptores mejor conocidos por los farmacólogos, como los AChR muscarínicos, los adrenérgicos, los dopaminérgicos, los de 5-HT, los opioides, los de diversos péptidos, los de purinas y muchos otros, incluidos los quimiorreceptores que intervienen en el olfato y la detección de feromonas y también muchos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

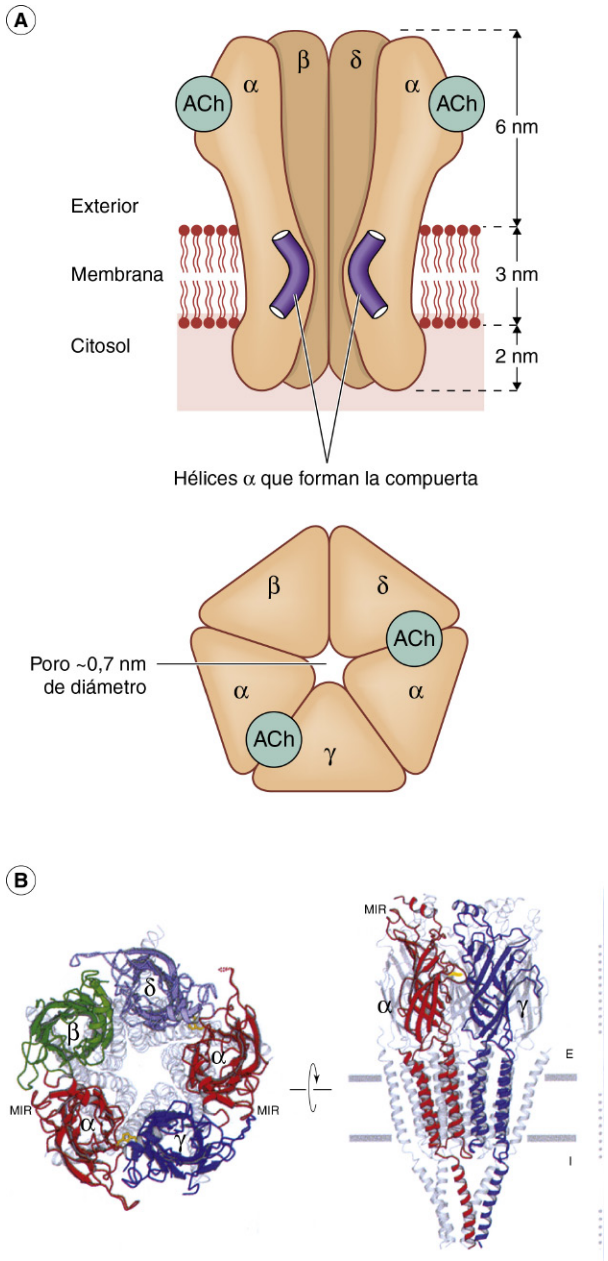


Fig. 3.4 Estructura del receptor nicotínico de acetilcolina (un ejemplo típico de canal iónico controlado por ligandos). [**A**] Esquema en vista lateral (arriba) y plana (abajo). Las cinco subunidades del receptor (α_2, β, γ, δ) forman una piña alrededor de un poro transmembranoso central, recubierto por los segmentos helicoidales M2 de cada subunidad. Estas subunidades contienen predominantemente aminoácidos de carga negativa y el poro presenta selectividad por los cationes. Hay dos zonas de unión para acetilcolina (ACh) en la parte extracelular del receptor, en la superficie de unión entre las subunidades α y vecinas. Cuando se une la acetilcolina, las hélices α retorcidas se apartan del camino, abriendo de ese modo el poro del canal. [**B**] Imagen de alta resolución que muestra la disposición revisada de los dominios intracelulares. *([A], basado en Unwin N 1993 Nicotinic acetylcholine receptor at 9A resolution. J Mol Biol 229, 1101-1124, y Unwin N 1995 Acetylcholine receptor channel imaged in the open state. Nature 373, 37-43; [B], reproducido con autorización de Unwin N 2005 Refined structure of the nicotinic acetylcholine receptor at 4A resolution. J Mol Biol 346(4), 967-989.)*

Canales iónicos controlados por ligandos

- A veces reciben el nombre de receptores ionótropos.
- Intervienen fundamentalmente en la transmisión sináptica rápida.
- Existen varias familias estructurales, que en la mayoría de los casos están formadas por conjuntos heteroméricos de 4-5 subunidades, con hélices transmembrana dispuestas alrededor de un canal acuoso central.
- La unión del ligando y la apertura del canal tienen lugar en cuestión de milisegundos.
- Ejemplos: receptores nicotínicos de acetilcolina, receptores de GABA de tipo A ($GABA_A$), receptores de glutamato (NMDA) y receptores de ATP (P2X).

«huérfanos» (v. Fredriksson y Schiöth, 2005). Los estudios farmacológicos cuantitativos con diferentes agonistas y antagonistas han revelado la existencia de una gran variedad de subtipos de la mayoría de ellos.

Además de los péptidos, muchos neurotransmisores pueden interaccionar con GPCR y con canales controlados por ligando, permitiendo que la misma molécula produzca efectos rápidos (a través de canales iónicos controlados por ligando) y relativamente lentos (a través de los GPCR). Por su parte, algunas hormonas peptídicas actúan generalmente sobre GPCR o sobre receptores ligados a cinasas (v. más adelante), pero raras veces sobre ambos, y lo mismo sucede con numerosos ligandos que actúan sobre receptores nucleares.[7]

El genoma humano contiene genes que codifican cerca de 400 GPCR (sin incluir los receptores del olfato). Los GPCR representan la clase de dianas farmacológicas más frecuente, y se cree que aún se identificarán numerosas dianas farmacológicas prometedoras pertenecientes a este grupo. Véase una breve revisión de Hill (2006).

ESTRUCTURA MOLECULAR

El primer GPCR que se pudo caracterizar totalmente fue el receptor β-adrenérgico (capítulo 14), clonado en 1986. Posteriormente, la biología molecular se puso rápidamente a la par con la farmacología y ya se ha clonado la mayoría de los receptores que habían sido identificados por sus propiedades farmacológicas; lo que parecía revolucionario en 1986 ahora es algo muy corriente. Recientemente se han superado las dificultades que existían para cristalizar GPCR (v. Weis y Kobilka, 2008), lo que permite el uso de la potente técnica de cristalografía por rayos X para estudiar en detalle la estructura molecular de estos receptores (fig. 3.7). Además, se han desarrollado métodos de fluorescencia que permiten estudiar la cinética de la unión de ligandos y los cambios de conformación consiguientes asociados con la activación (v. Lohse et al., 2008; Bockenhauer et al., 2011). Estas técnicas están empezando a aportar información muy importante sobre las distintas conformaciones del receptor unido a agonistas y antagonistas, así como las interacciones entre receptor y proteína G. De esos estudios estamos vislumbrando una imagen más clara del mecanismo de activación de los GPCR y de los factores que determinan la eficacia de los agonistas, además de lograr una base mejor para diseñar nuevos ligandos de GPCR.

[7]No obstante, cada vez son más numerosos los ejemplos de promiscuidad. Las hormonas esteroideas, que normalmente actúan solo sobre receptores nucleares, actúan a veces sobre canales iónicos y otras dianas (v. Falkenstein et al., 2000) y algunos eicosanoides actúan sobre receptores nucleares y GPCR. La naturaleza es bastante permisiva, aunque estos ejemplos pueden hacer fruncir el ceño a los farmacólogos y desesperar a los estudiantes.

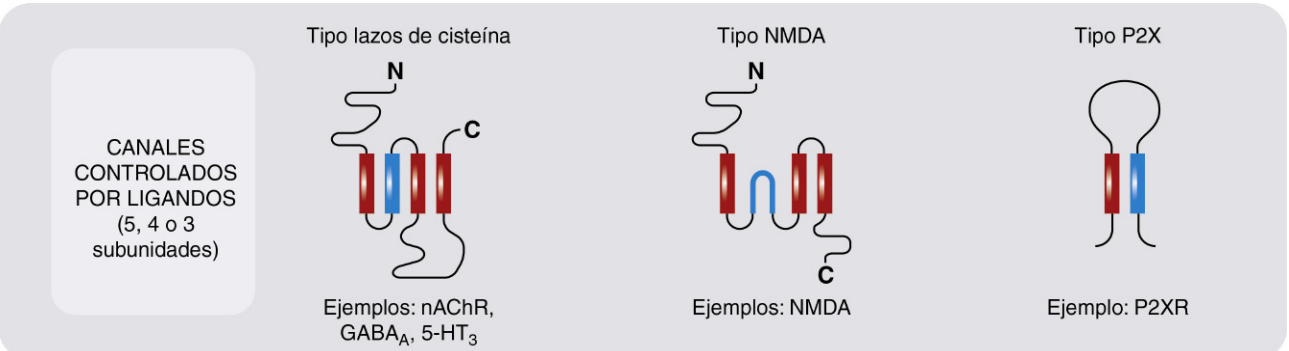


Fig. 3.5 Arquitectura molecular de los canales iónicos controlados por ligandos. Los rectángulos rojos y azules representan hélices α transmembrana y las horquillas azules denotan las regiones en lazo P formadoras de poros. Los receptores con lazos de cisteína son pentaméricos, los de tipo NMDA son tetraméricos y los receptores P2X son triméricos. $GABA_A$, receptor tipo A del GABA; $5\text{-}HT_3$, receptor de 5-hidroxitriptamina tipo 3; nAChR, receptor nicotínico de acetilcolina; NMDA, receptor de *N*-metil-D-aspartato; P2XR, receptor de purina P2X.

Tabla 3.2 Familias de receptores acoplados a proteínas G[a]

Familia	Receptores[b]	Características estructurales
A: Familia de la rodopsina	El grupo más numeroso; receptores de la mayoría de aminas neurotransmisoras, muchos neuropéptidos, purinas, prostanoides, cannabinoides, etc.	Cola extracelular (N-terminal) corta. El ligando se une a hélices transmembrana (aminas) o a lazos extracelulares (péptidos)
B: Familia de receptores de secretina/glucagón	Receptores de hormonas peptídicas, como secretina, glucagón, calcitonina	Cola extracelular intermedia, que incorpora el dominio de unión a los ligandos
C: Familia del receptor metabótropo para glutamato/ sensor de calcio	Grupo reducido Receptores metabótropos para glutamato, receptores de $GABA_B$, receptores sensibles a Ca^{2+}	Cola extracelular larga, que incorpora el dominio de unión a los ligandos

[a]Existe una cuarta familia diferente que incluye numerosos receptores de feromonas, pero no receptores farmacológicos.
[b]Para listas completas véase www.guidetopharmacology.org.

Los receptores acoplados a la proteína G consisten en una sola cadena polipeptídica, por lo general de 350-400 aminoácidos, pero en algunos casos llegan hasta 1.100. La figura 3.3B presenta la constitución general. Su estructura característica comprende siete hélices α transmembrana, similar a las de los canales iónicos descritos anteriormente, con un dominio N-terminal extracelular de longitud variable y un dominio C-terminal intracelular.

Los GPCR se dividen en tres familias. Los miembros de cada familia tienen una homología de secuencia considerable, pero esta es muy pequeña entre las distintas familias. Comparten la estructura de siete hélices transmembrana (heptahelicoidal), pero se diferencian en otros puntos, principalmente en la longitud del extremo N-terminal extracelular y la localización del dominio de unión al agonista (tabla 3.2). La familia A es, con diferencia, la más numerosa y comprende la mayoría de los receptores de monoaminas, neuropéptidos y quimiocinas. La familia B engloba receptores de otros péptidos, como calcitonina y glucagón. La familia C es la más pequeña y sus principales miembros son los receptores metabótropos de glutamato y GABA (capítulo 38) y los receptores sensores de Ca^{2+} (v. capítulo 36).[8]

▼Gran parte del conocimiento del funcionamiento de los receptores de este tipo se debe a estudios de una proteína muy relacionada, la *rodopsina,* responsable de la transducción en los bastones de la retina. Esta proteína abunda en la retina y es mucho más fácil de estudiar que las proteínas de los propios receptores (que son muy escasas); presenta un esquema estructural idéntico al que mostramos en la figura 3.3 y origina también una respuesta en los bastones (hiperpolarización, asociada a una interrupción de la conductancia de Na^+) mediante un mecanismo en el que intervienen unas proteínas G (v. fig. 3.9). La principal diferencia radica en que es un fotón y no una molécula de agonista lo que desencadena la respuesta. Podemos considerar que la rodopsina lleva su propia molécula agonista incorporada, *retinal,* que se isomeriza de la forma *trans* (inactiva) a la *cis* (activa) cuando absorbe un fotón.

Los experimentos de mutagénesis dirigida a regiones específicas demuestran que el tercer lazo citoplásmico largo es la región de la molécula que se acopla a las proteínas G, ya que la deleción o la modificación de esa región permite que el receptor siga uniéndose a los ligandos, pero no se pueda asociar a las proteínas G ni producir una respuesta. Normalmente, un determinado subtipo de receptor se acopla selectivamente a una proteína G específica; el intercambio de partes del lazo citoplásmico entre diferentes receptores modifica su selectividad por las proteínas G. La fosforilación de los residuos de serina y treonina en el extremo C-terminal y otros dominios intracelulares por parte de cinasas intracelulares puede producir desensibilización del receptor (v. más adelante).

En el caso de las moléculas pequeñas, como noradrenalina y acetilcolina, el dominio de unión a los ligandos de los receptores de clase A está enterrado en la hendidura entre los segmentos helicoidales α en el interior de la membrana (v. figs. 3.3B y 3.7), similar a la ranura ocupada por el retinal en la molécula de rodopsina. Los ligandos peptídicos, como

[8]Los receptores sensibles a Ca^{2+} (v. Conigrave et al., 2000) son unos GPCR inusuales que no se activan con mediadores convencionales, sino con el Ca^{2+} extracelular a concentraciones de 1-10 mmol –una afinidad bajísima si se compara con la de otros agonistas de GPCR–. Son expresados por células de las glándulas paratiroides y regulan la concentración extracelular de Ca^{2+} a través de la secreción de hormona paratiroidea (capítulo 36). Este mecanismo homeostático se diferencia bastante de los mecanismos para regular el Ca^{2+} intracelular que analizamos en el capítulo 4.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

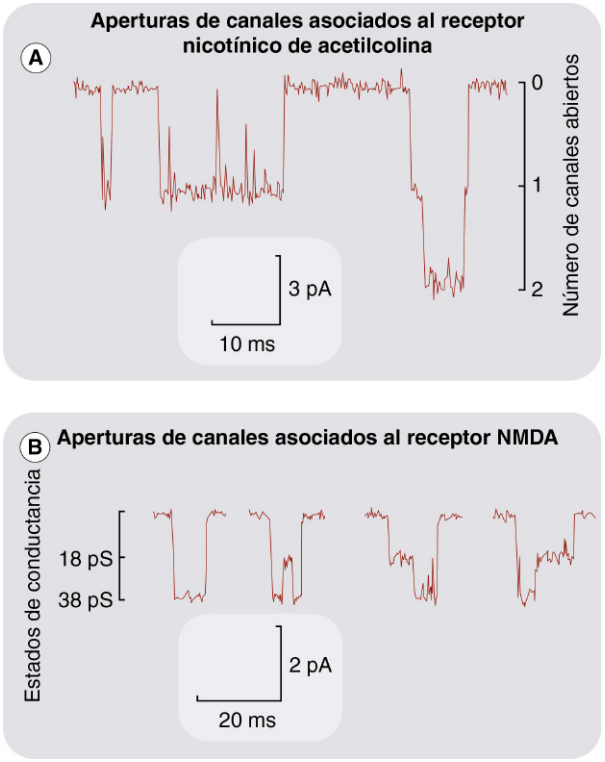


Fig. 3.6 Aperturas de canal único registradas con la técnica de *patch-clamp*. [**A**] Canales iónicos activados por acetilcolina en una placa terminal motora de rana. La pipeta, aplicada firmemente contra la superficie de la membrana, contenía 10 μmol/l de ACh. Las deflexiones hacia abajo muestran las corrientes que fluyen a través de canales iónicos individuales en el minúsculo parche de membrana situado bajo la punta de la pipeta. Hacia el final del trazado se observan dos canales abriéndose en dos pasos distintos. [**B**] Corrientes de un único canal del receptor de NMDA registradas en neuronas cerebelosas en la conformación de un parche *outside-out*. Se añadió NMDA al exterior del parche para activar el canal. El canal se abre con múltiples niveles de conductancia. En [**B**], las aperturas hasta el nivel más alto de conductancia y los cierres consiguientes tienen un trazado liso, indicativo de que un solo canal se está abriendo (no cabría esperar que se abran y cierren dos canales a la vez), mientras que en [**A**] son pasos distintos, lo que apunta a dos canales. *([A], por cortesía de D. Colquhoun y DC Ogden; [B], reproducido con autorización de Cull-Candy SG, Usowicz MM 1987 Nature 325, 525-528.)*

la sustancia P (capítulo 18), se unen más superficialmente a los lazos extracelulares, como se aprecia en la figura 3.3B. Las estructuras cristalizadas y los experimentos de mutagénesis de regiones aisladas han permitido localizar el dominio de unión a los ligandos de estos receptores y confiamos en que pronto se puedan diseñar ligandos sintéticos basándose en el conocimiento de la estructura del sitio receptor: un hito muy importante para la industria farmacéutica, que hasta ahora ha dependido fundamentalmente de la estructura de los mediadores endógenos (como histamina) o de alcaloides vegetales (como morfina) para su inspiración química.[9]

[9]Muchos compuestos destacados aparecidos en los últimos años se han obtenido revisando enormes quimiotecas (v. capítulo 60). No se precisa inspiración, solo ensayos sólidos y una robótica eficiente. Actualmente, con la generación de estructuras cristalizadas, tal vez estemos llegando a una era más sofisticada en el descubrimiento de fármacos.

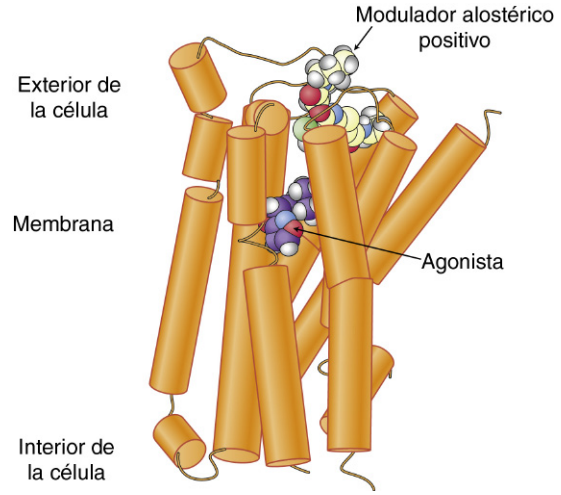


Fig. 3.7 Estructura del receptor muscarínico M_4. Imagen de alta resolución que muestra la conformación del receptor muscarínico M_4 unido a un agonista (ortostérico) y a un modulador alostérico positivo. Los cilindros marrones representan los dominios transmembrana. No se muestra la longitud total de los dominios N- y C-terminales ni el tercer lazo intracelular. *(Por cortesía de A. Christopoulos.)*

RECEPTORES ACTIVADOS POR PROTEASAS

▼Aunque normalmente la activación de los GPCR es una consecuencia de la unión de un agonista, también puede responder a la activación de las proteasas. Cuatro tipos de receptores activados por proteasas (PAR) ya han sido identificados (v. una revisión de Ramachandran y Hollenberg, 2008). Muchas proteasas, como la trombina (una proteasa que interviene en la cascada de coagulación sanguínea; v. capítulo 24) activa los PAR al escindir el extremo de la cola N-terminal extracelular del receptor (fig. 3.8). A continuación, los residuos N-terminales expuestos se unen a dominios receptores en los lazos extracelulares, actuando como un «agonista atado». Se pueden encontrar receptores de este tipo en muchos tejidos (v. Ramachandran y Hollenberg, 2008) y parecen desempeñar una función en la inflamación y otras respuestas ante el daño tisular durante las cuales se liberan proteasas tisulares. Una de las familias de PAR, PAR-2, es activada por una proteasa secretada por los mastocitos y se expresa en las neuronas sensoriales. Se cree que interviene en el dolor inflamatorio (v. capítulo 42). Una molécula PAR solo puede activarse una vez, ya que la escisión es irreversible, por lo que es necesario resintetizar continuamente la proteína del receptor. La inactivación tiene lugar por una ulterior separación proteolítica que libera el «agonista atado», o por desensibilización, e incluye una fosforilación (v. fig. 3.8), después de lo cual el receptor pasa al interior, donde es degradado y sustituido por una proteína recién sintetizada.

LAS PROTEÍNAS G Y SUS FUNCIONES

Las proteínas G configuran una familia de proteínas de membrana que reconocen GPCR activados y transmiten el mensaje a los sistemas efectores que generan una respuesta celular. Estas moléculas representan el nivel medio en la jerarquía organizativa, entre los receptores («mandarines melindrosos» atentos a la más leve señal de su propia hormona particular) y las enzimas efectoras o canales iónicos («cuadrillas de obreros» que hacen el trabajo sin necesidad de saber qué hormona ha autorizado el proceso). Son las proteínas intermediarias, que actualmente se denominan proteínas G debido a su interacción con los nucleótidos de guanina GTP y GDP. Para obtener información más detallada acerca de la estructura y las funciones de las proteínas G (v. revisiones de Milligan y Kostenis, 2006; Oldham y Hamm, 2008). Las proteínas G constan de tres subunidades, α, β y γ (fig. 3.9). Los nucleótidos de guanina se unen a la subunidad α, que posee actividad enzimática (GTPasa) y

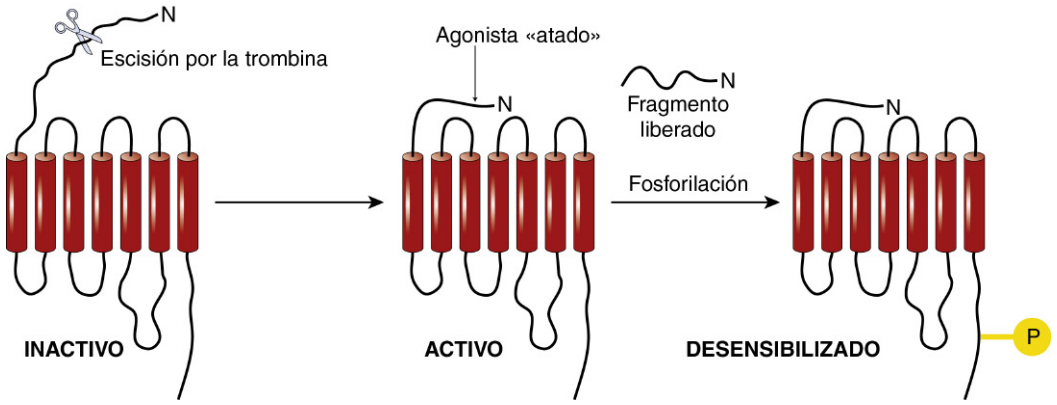


Fig. 3.8 Activación del receptor de trombina por escisión proteolítica del dominio N-terminal extracelular. La inactivación se produce por fosforilación. Para que se recupere hay que resintetizar el receptor.

Receptores acoplados a las proteínas G

- A veces reciben el nombre de receptores metabótropos o de siete dominios transmembrana (7-TDM).
- Las estructuras incluyen siete hélices α transmembranosas, a menudo unidas en forma de estructuras diméricas.
- El tercer lazo intracelular interacciona con la proteína G.
- Las proteínas G son proteínas de membrana constituidas por tres subunidades (α, β y γ), y la subunidad α posee actividad de GTPasa.
- Cuando el trímero se une a un receptor ocupado por un agonista, la subunidad α se liga a GTP, se disocia y queda libre para activar un efector (p.ej., una enzima de la membrana). En algunos casos, la subunidad βγ es el elemento activador.
- La activación del efector concluye cuando la molécula de GTP unida se hidroliza, lo que permite a la subunidad α recombinarse con βγ.
- Existen varios tipos de proteínas G, que interactúan con distintos receptores y controlan diferentes efectores.
- Como ejemplos cabe citar los receptores muscarínicos de acetilcolina, los receptores adrenérgicos, los receptores de neuropéptidos y quimiocinas, y los receptores activados por proteasas.

cataliza la conversión de GTP en GDP. Las subunidades β y γ permanecen unidas en forma de complejo βγ. La subunidad γ está anclada a la membrana a través de una cadena de ácidos grasos, acoplada a las proteínas G por una reacción conocida como *prenilación*. Las proteínas G difunden libremente en el plano de la membrana; así, una misma reserva de proteínas G en una célula puede interactuar con varios receptores y efectores diferentes de un modo esencialmente promiscuo. En estado de «reposo» (v. fig. 3.9), las proteínas G están en forma de trímero αβγ, preacoplado o no al receptor, y el GDP ocupa su sitio en la subunidad α. Cuando una molécula agonista ocupa el GPCR, se produce un cambio de conformación en el dominio citoplásmico del receptor (v. fig. 3.3B), que incrementa su afinidad por αβγ. Esta interacción, inducida por el agonista, entre el complejo αβγ y el receptor se produce en 50 ms, y lleva a disociar el GDP unido que es sustituido por GTP (intercambio GDP-GTP), lo que a su vez disocia el trímero de proteínas G, liberando subunidades α-GTP y βγ; estas son las formas «activas» de las proteínas G, que difunden por la membrana y pueden asociarse a distintas enzimas y canales iónicos, lo que origina activación o inactivación (v. fig. 3.9). En un primer momento se pensó que únicamente la subunidad α poseía funciones señalizadoras, mientras que el complejo βγ actuaría como chaperona con el objeto de mantener a las veleidosas subunidades α fuera del alcance de diversas proteínas efectoras que, en caso contrario, podrían ser estimuladas. No obstante, los complejos βγ interaccionan en realidad con otras moléculas, y controlan algunos efectores de manera muy semejante a las subunidades α. La asociación de las subunidades α o βγ a enzimas o canales diana puede provocar su activación o bien su inhibición en función de cuál sea la proteína G implicada (tabla 3.3). La activación de las proteínas G genera amplificación, porque un solo complejo agonista-receptor es capaz de activar secuencialmente varias moléculas de proteína G, y cada una de ellas puede quedarse asociada con la enzima efectora el tiempo suficiente para producir muchas moléculas de producto. El producto (v. más adelante) suele ser un «segundo mensajero», y suele haber más mecanismos de amplificación antes de que se produzca la respuesta celular final. El proceso de señalización concluye cuando se produce la hidrólisis de GTP a GDP por la actividad GTPasa de la subunidad α. A continuación, la combinación α-GDP resultante se disocia del efector y se une nuevamente al complejo βγ, completando el ciclo.

▼La fijación de la subunidad α a una molécula de efector incrementa realmente su actividad como GTPasa y la magnitud de este incremento es diferente para los distintos tipos de efector. Como la hidrólisis de GTP es el paso que interrumpe la capacidad de la subunidad α para ejercer su efecto, la regulación de su actividad como GTPasa por la proteína efectora significa que la activación del efector tiende a ser autolimitante. Además, hay una familia de unas 20 proteínas celulares, las proteínas reguladoras de la señal de proteínas G (RSG; v. revisión de Xie y Palmer, 2007), que poseen una secuencia conservada que se une específicamente a subunidades α, aumentando considerablemente su actividad GTPasa, acelerando así la hidrólisis de GTP e inactivando el complejo. Por tanto, las proteínas RSG ejercen un efecto inhibidor sobre las señales de proteínas G, mecanismo que se cree que tiene una función reguladora en muchas situaciones.

¿Cómo se consigue la especificidad de función de los GPCR, de tal modo que cada tipo de receptor produzca un patrón diferente de respuesta celular? Con una reserva común de proteínas G promiscuas que conectan los diferentes sistemas de receptores y efectores de una célula podría parecer que se perdería toda la especificidad, pero es evidente que no sucede así. Por ejemplo, los receptores muscarínicos de acetilcolina y los β-adrenérgicos, presentes ambos en las células del músculo cardíaco, ejercen efectos funcionales opuestos (capítulos 13 y 14). La principal

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

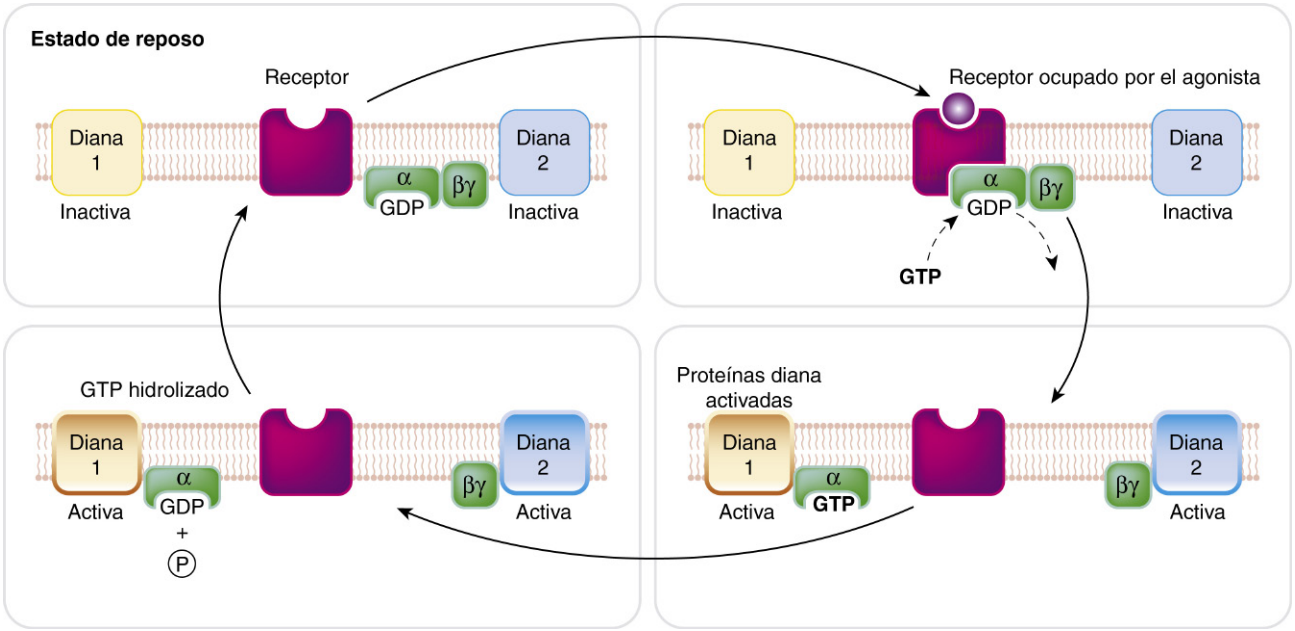


Fig. 3.9 Función de las proteínas G. La proteína G constan de tres subunidades (α, β, γ), que están ancladas a la membrana mediante residuos lipídicos adheridos. El acoplamiento de la subunidad α a un receptor ocupado por un agonista hace que el GDP unido se intercambie por GTP intracelular; a continuación, el complejo α-GTP se disocia del receptor y del complejo βγ e interactúa con una proteína diana (diana 1, que puede ser una enzima, como adenilato ciclasa o fosfolipasa C). El complejo βγ activa también una proteína diana (diana 2, que puede ser un canal iónico o una cinasa). La actividad GTPasa de la subunidad α aumenta cuando se une la proteína diana, induciendo la hidrólisis a GDP del GTP unido, después de lo cual la subunidad α se une nuevamente al complejo βγ.

Tabla 3.3 Los principales subtipos de proteína G y sus funciones[a]

Subtipos	Receptores asociados	Receptores nucleares	Observaciones
Subunidades Gα			
$G\alpha_s$	Muchas aminas y otros receptores (p. ej., catecolaminas, histamina, serotonina)	Estimula la adenilato ciclasa, aumentando la formación de AMPc	Activado por la toxina del cólera, que bloquea la actividad de la GTPasa, evitando la inactivación
$G\alpha_i$	Igual que para $G\alpha_s$, también receptores de opioides y cannabinoides	Inhibe la adenilato ciclasa, disminuyendo la formación de AMPc	Bloqueado por la toxina *pertussis,* que evita la disociación del complejo αβγ
$G\alpha_o$	Igual que para $G\alpha_s$, también receptores de opioides y cannabinoides	¿Efectos limitados de la subunidad α (efectos debidos principalmente a las subunidades βγ?	Bloqueado por la toxina *pertussis*. Ocurre principalmente en el sistema nervioso
$G\alpha_q$	Receptores de aminas, péptidos y prostanoides	Activa la fosfolipasa C, aumentando la producción de los segundos mensajeros trifosfato de inositol y diacilglicerol (v. texto)	–
Subunidades Gβγ			
	Todos los GPCR	Activa los canales de potasio Inhibe los canales de calcio controlados por voltaje Activa las cinasas GPCR (GRK; v. texto) Activa la cascada de la proteína cinasa Activada por mitógenos Interacciona con algunas formas de la adenilato ciclasa y con la fosfolipasa Cβ	Hay muchas isoformas βγ identificadas, pero se desconocen las funciones específicas

GPCR, receptor acoplado a la proteína G.
[a]Esta tabla solo enumera las isoformas de mayor importancia farmacológica. Se han identificado muchas más, algunas de las cuales tienen un papel en el olfato, gusto, transducción visual y otras funciones fisiológicas (v. Offermanns, 2003).

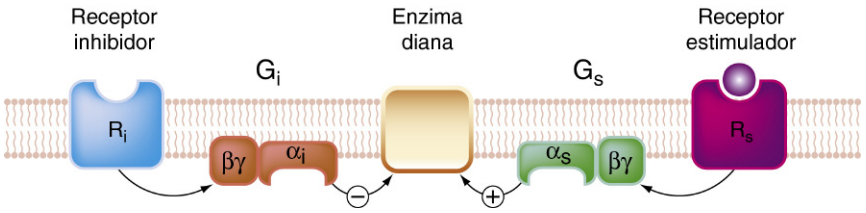


Fig. 3.10 Control bidireccional de una enzima diana como adenilato ciclasa por G_s y G_i. Gracias a la heterogeneidad de las proteínas G, diferentes receptores ejercen efectos opuestos sobre una enzima diana.

razón es la variación molecular dentro de las subunidades α, de las cuales se han identificado más de 20 subtipos[10] (v. tabla 3.3). Cuatro clases principales de proteínas G (G_s, G_i, G_o y G_q) son importantes desde el punto de vista farmacológico. Como se ve en la tabla 3.3, muestran selectividad respecto a los receptores y los efectos a los que se acoplan y poseen en su estructura dominios de reconocimiento específicos y complementarios a los dominios específicos de unión a las proteínas G de las moléculas de receptores y efectores. Por ejemplo, G_s y G_i estimulan e inhiben, respectivamente, la *adenilato ciclasa* (fig. 3.10).

Las subunidades α de estas proteínas G poseen estructuras diferentes. Una de las diferencias funcionales, que ha servido como medio experimental para distinguir qué tipo de proteínas G interviene en distintas situaciones, radica en la acción de dos toxinas bacterianas, la del *cólera* y la de la *tos ferina* (v. tabla 3.3). Estas toxinas son enzimas y catalizan una reacción de conjugación (ribosilación del ADP) en la subunidad α de las proteínas G. La toxina colérica actúa solo sobre G_s e induce una activación persistente. Muchos de los síntomas del cólera, como la secreción excesiva de líquido por el epitelio gastrointestinal, se deben a la activación incontrolada que experimenta la adenilato ciclasa. La toxina de la tos ferina inhibe G_i y G_o al impedir la disociación del trímero de la proteína G.

DIANAS DE LAS PROTEÍNAS G

Las principales dianas de las proteínas G, a través de las cuales los GPCR controlan diferentes aspectos de la función celular (v. Nahorski, 2006; v. tabla 3.3), son:

- *Adenilato ciclasa:* la enzima responsable de la formación de AMPc.
- *Fosfolipasa C:* la enzima responsable de la formación de fosfato de inositol y diacilglicerol (DAG).
- *Canales iónicos:* especialmente los canales de calcio y potasio.
- *Cinasa Rho A/Rho:* un sistema que regula la actividad de numerosas vías de señalización que regulan el crecimiento y la proliferación celulares, la contracción del músculo liso, etc.
- *Proteína cinasa activada por mitógenos* (MAP cinasa): un sistema que controla numerosas funciones de la célula, incluida la división celular.

Sistema adenilato ciclasa/AMPc

Cuando Sutherland et al. descubrieron el papel que desempeñaba el AMPc (monofosfato de adenosina 3′,5′ cíclico) como mediador intracelular se derrumbaron de golpe las barreras que existían entre la bioquímica y la farmacología y surgió el concepto de los segundos mensajeros en la transducción de señales. El AMPc es un nucleótido que se sintetiza dentro de la célula a partir del ATP por mediación de la adenilato ciclasa, una enzima asociada a la membrana. El AMPc se sintetiza continuamente y se inactiva por hidrólisis, convirtiéndose en AMP-5′ por la acción de una familia de enzimas conocidas como fosfodiesterasas (PDE, v. más adelante). Muchos fármacos, hormonas y neurotransmisores diferentes actúan sobre los GPCR y ejercen sus efectos al aumentar o reducir la actividad catalítica de la adenilato ciclasa, con lo que elevan o disminuyen la concentración de AMPc dentro de la célula. En las células de mamíferos hay 10 isoformas moleculares distintas de la enzima, algunas de las cuales responden selectivamente a $G\alpha_s$ o $G\alpha_i$.

El AMPc regula muchos aspectos de la función celular como, por ejemplo, las enzimas implicadas en el metabolismo energético, la división y diferenciación celular, el transporte iónico, los canales iónicos y las proteínas contráctiles del músculo liso. Sin embargo, estos efectos tan variados dependen de un mecanismo común: la activación de las *proteína cinasas* por el AMPc, sobre todo la proteína cinasa A (PKA) en células eucariotas. Las proteína cinasas regulan la función de muchas proteínas celulares diferentes al controlar su fosforilación. En la figura 3.11 se muestra cómo el aumento de la síntesis de AMPc en respuesta a la activación de los receptores β-adrenérgicos influye en las enzimas que intervienen en el metabolismo del glucógeno y las grasas en el hígado, el tejido adiposo y las células musculares. El resultado es una respuesta coordinada mediante la cual la energía almacenada en forma de glucógeno y grasa se convierte en glucosa, que se puede utilizar para alimentar la contracción muscular.

Otro ejemplo de regulación por proteína cinasa que depende del AMPc es el aumento de actividad de los canales iónicos activados por el voltaje en las células musculares cardíacas (v. capítulo 21). La fosforilación de estos canales incrementa la cantidad de Ca^{2+} que entra en la célula durante el potencial de acción y potencia de ese modo la fuerza de contracción del corazón.

En el músculo liso, una proteína cinasa dependiente de AMPc fosforila (e inactiva) otra enzima, la *cinasa de las cadenas ligeras de miosina,* necesaria para la contracción. Este proceso es el causante de la relajación del músculo liso que producen muchos fármacos que incrementan la síntesis de AMPc en el músculo liso (v. capítulo 4).

Como hemos mencionado anteriormente, los receptores conectados a G_i y no a G_s inhiben la adenilato ciclasa y reducen de ese modo la formación de AMPc. Entre los ejemplos figuran algunos tipos de mAChR (p. ej., receptor M_2 del músculo cardíaco; v. capítulo 13), los receptores α_2-adrenérgicos en el músculo liso (capítulo 14) y los receptores de opiáceos (v. capítulo 42). La adenilato ciclasa puede activarse directamente con compuestos tales como la **forscolina,** usada experimentalmente para estudiar el sistema del AMPc.

El AMPc es hidrolizado dentro de las células por las *fosfodiesterasas* (PDE), una familia importante y ubicua de enzimas.

[10]En el ser humano hay 21 subtipos conocidos de Gα, se distinguen seis subclases de Gβ y 12 de Gγ que pueden originar, en teoría, alrededor de 1.500 variantes del trímero. Poco se sabe acerca de la función de los distintos subtipos α, β y γ, pero sería imprudente asumir que las variaciones carecen de relevancia funcional. A estas alturas, no debería sorprenderse (aunque se sienta algo desconcertado) de este despliegue de heterogeneidad molecular, puesto que así es como avanza la evolución.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

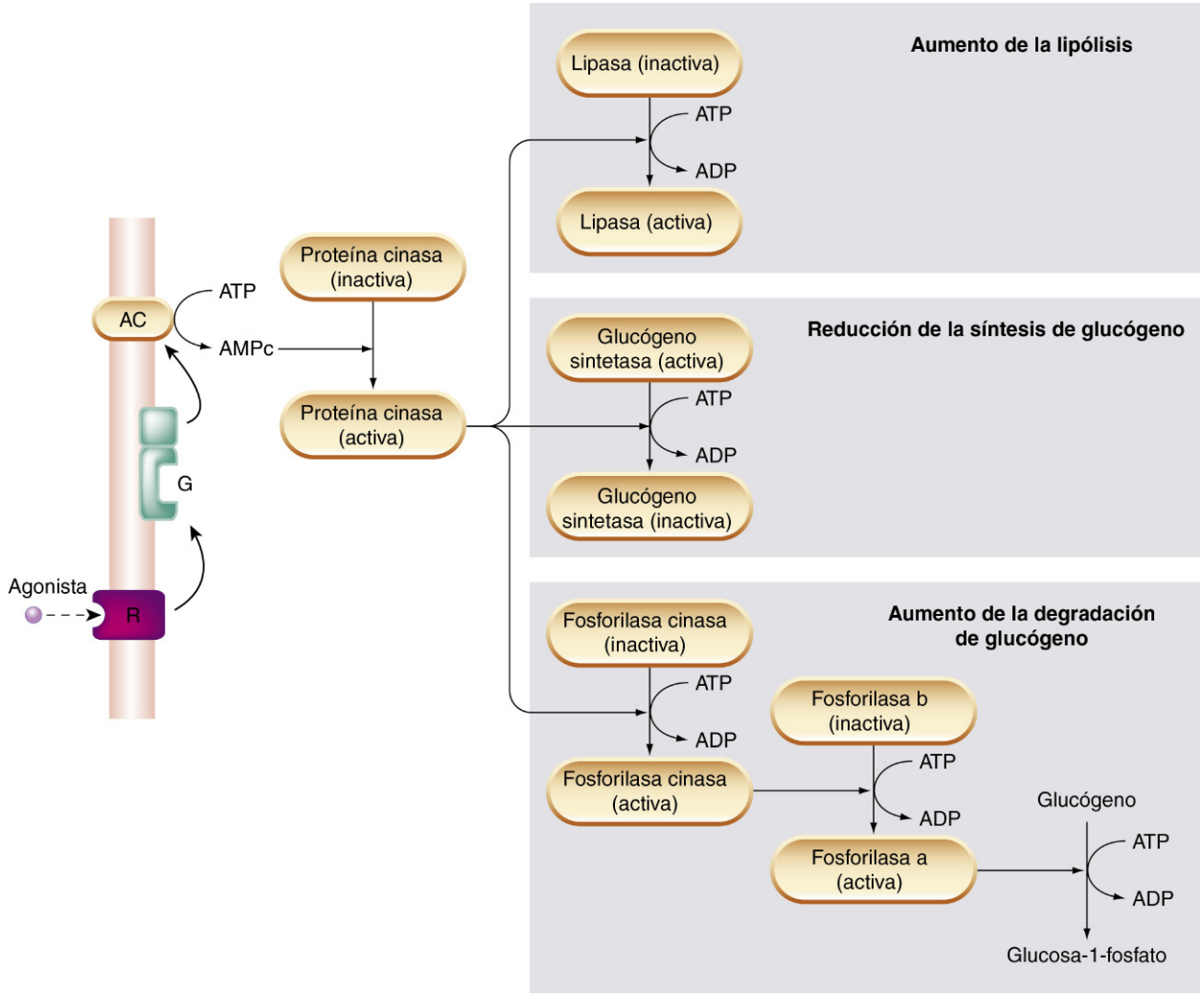


Fig. 3.11 **Regulación del metabolismo energético por el AMPc.** AC, adenilato ciclasa.

Existen 11 subtipos de PDE; algunas de estas (p. ej., PDE_3 y PDE_4) muestran selectividad por AMPc, mientras que otras (p. ej., PDE_5) son selectivas para GMPc. Casi todas son inhibidas débilmente por fármacos como las metilxantinas (p. ej., **teofilina** y **cafeína;** v. capítulos 28 y 48). El **rolipram** (utilizado en el tratamiento del asma; capítulo 28) muestra especificidad por PDE_4 expresada en células inflamatorias; la **milrinona** (empleada en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca; capítulo 21) es selectiva para isoformas de PDE_4 expresadas en el músculo cardíaco; el **sildenafilo** (capítulo 35) presenta especificidad por PDE_5, por lo que potencia los efectos vasodilatadores del NO y los fármacos que liberan este mediador, el cual ejerce sus efectos a través del GMPc (v. capítulo 20). Es probable que la semejanza entre algunas de las acciones de estos fármacos y las de las aminas simpaticomiméticas (capítulo 14) refleje su propiedad común de incrementar la concentración intracelular de AMPc. Se están estudiando inhibidores selectivos de los distintos subtipos de PDE, fundamentalmente para el tratamiento de trastornos cardiovasculares y respiratorios.

Sistema fosfolipasa C/fosfato de inositol

El sistema *fosfoinositídico,* un sistema de segundos mensajeros intracelulares muy importante, fue descubierto en los años cincuenta por Hokin y Hokin, cuyos recónditos intereses se centraban en el mecanismo de la secreción salina de las glándulas nasales de las aves marinas. Estos autores observaron que la secreción se acompañaba de un aumento del recambio de una clase secundaria de fosfolípidos de membrana, conocidos como fosfoinosítidos (denominados en conjunto PI; fig. 3.12). Posteriormente, Michell y Berridge comprobaron que muchas hormonas que inducen un aumento de la concentración intracelular de Ca^{2+} (p. ej., agonistas muscarínicos y agonistas de los receptores α-adrenérgicos que actúan sobre el músculo liso y las glándulas salivales, y la vasopresina que actúa sobre los hepatocitos) incrementan también el recambio de PI. Más adelante se constató que un miembro determinado de la familia de PI, fosfatidilinositol (4,5)-bifosfato (PIP_2), que posee grupos fosfato adicionales unidos al anillo inositol, desempeña una función esencial. PIP_2 es el sustrato de una enzima ligada a la membrana, la fosfolipasa Cβ (PLCβ), que lo escinde en *diacilglicerol* (DAG) y *(1,4,5)-trifosfato de inositol* (fig. 3.13); ambos actúan como segundos mensajeros, como explicamos más adelante. La activación de PLCβ por distintos agonistas está mediada por unas proteínas G (G_q; v. tabla 3.3). Tras la escisión de PIP_2 se restablece el *status quo,* como se aprecia en la figura 3.13, y DAG es fosforilado para formar ácido fosfatídico, mientras IP_3 es desfosforilado y después vuelve a acoplarse con ácido fosfatídico para generar nuevamente PIP_2.[11] El litio, un fármaco empleado en psiquiatría (v. capítulo 47), bloquea esta vía de reciclaje (v. fig. 3.13).

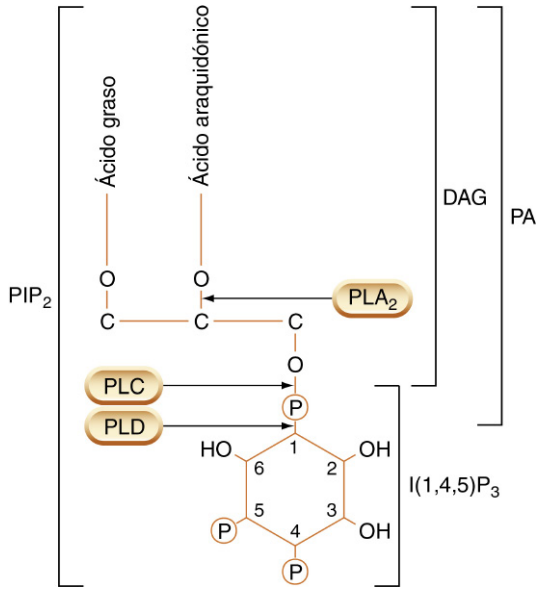


Fig. 3.12 Estructura del bifosfato de fosfatidilinositol (PIP2), en la que se indican los lugares de escisión por diferentes fosfolipasas para producir mediadores activos. La escisión por la fosfolipasa A_2 (PLA_2) produce ácido araquidónico. La escisión por la fosfolipasa C (PLC) origina trifosfato de inositol ($I(1,4,5)P_3$) y diacilglicerol (DAG). PA, ácido fosfatídico; PLD, fosfolipasa D.

Fosfatos de inositol y calcio intracelular

El (1,4,5)-trifosfato de inositol (IP_3) es un mediador hidrosoluble que se libera al citosol y actúa sobre un receptor específico (el receptor de IP_3), que es un canal de calcio controlado por ligandos presente en la membrana del retículo endoplásmico. La función principal de IP, que se describe más detalladamente en el capítulo 4, consiste en controlar la liberación de Ca^{2+} de las reservas intracelulares. Dado que muchos fármacos y hormonas actúan por mediación del Ca^{2+} intracelular, esta vía tiene una importancia muy especial. IP_3 se convierte dentro de la célula en (1,3,4,5)-tetrafosfato, IP_4, por mediación de una cinasa específica. No se conoce bien la función exacta de IP_4, pero hay algunas pruebas de que este, y también otros fosfatos de inositol de mayor grado, desempeñen alguna función en el control de la expresión génica.

Diacilglicerol y proteína cinasa C

El DAG se genera igual que IP_3 cada vez que un receptor induce la hidrólisis de PI. El principal efecto del DAG es la activación de la *proteína cinasa C* (PKC), una proteína cinasa que cataliza la fosforilación de diversas proteínas intracelulares. A diferencia de los IP, DAG es muy lipófilo y permanece dentro de la membrana. Se une a una región específica de la molécula de PKC, que migra del citosol a la membrana celular y se activa de ese modo. En los mamíferos existen al menos 10 subtipos distintos de PKC que tienen una distribución celular diferente y fosforilan distintas proteínas. Varios son activados por DAG y el aumento del Ca^{2+} intracelular, procedentes ambos de la activación de los GPCR. Las PKC son activadas igualmente por los *ésteres de forbol* (compuestos muy irritantes y cancerígenos sintetizados por ciertas plantas), una circunstancia que ha resultado muy útil en el estudio de las funciones de la PKC. Uno de los subtipos es activado por el ácido araquidónico (v. capítulo 18), un mediador lipídico que procede de la acción de la fosfolipasa A_2 sobre los fosfolípidos de la membrana, de manera que la PKC puede activarse con los agonistas que activan esta enzima. Las distintas isoformas de PKC, como las tirosina cinasas que describimos más adelante, actúan sobre numerosas proteínas funcionales diferentes, como canales iónicos, receptores, enzimas (incluidas otras cinasas), factores de transcripción y proteínas citoesqueléticas. La fosforilación de proteínas por las cinasas es fundamental en la transducción y controla diversos aspectos diferentes de la función celular. La unión DAG-PKC proporciona un mecanismo por el que los GPCR pueden movilizar este «ejército de fanáticos del control».

[11]Otras posibles abreviaturas para estos mediadores son PtdIns (PI), PTdIns (4,5)-P_2 (PIP_2), Ins (1,4,5)-P_3 (IP_3) e Ins (1,2,4,5)-P4 (IP_4).

Canales iónicos como dianas de las proteínas G

Otra función principal de los receptores acoplados a proteína G es controlar directamente la función de canales iónicos por mecanismos en los que no están implicados segundos mensajeros como el AMPc o el inositol fosfato. La interacción directa entre canal y proteína G, a través de las subunidades βγ de las proteínas G_i y G_o, parece ser un mecanismo general para controlar canales de K^+ y Ca^{2+}. En el músculo cardíaco, por ejemplo, los mAChR aumentan la permeabilidad al K^+ de esta manera (hiperpolarizando así las células e inhibiendo la actividad eléctrica; v. capítulo 21). En las neuronas funcionan mecanismos similares, de modo que muchos fármacos inhibidores, como los analgésicos opioides, reducen la excitabilidad abriendo ciertos canales de K^+ conocidos como canales de K^+ rectificadores de entrada activados por proteínas G (GIRK), o inhibiendo canales de Ca^{2+} tipo N y P/Q activados por voltaje, reduciendo así la liberación del neurotransmisor (v. capítulos 4 y 42).

La figura 3.14 resume las principales funciones propuestas de los GPCR para controlar enzimas y canales iónicos.

Sistema de la cinasa Rho/Rho

▼Esta vía de transducción de señales (v. Bishop y Hall, 2000) es activada por algunos GPCR (así como mediante mecanismos independientes de estos receptores) que se acoplan a las proteínas G de tipo $G_{12/13}$. La subunidad α libre de la proteína G interacciona con un *factor de intercambio de nucleótidos de guanosina* que facilita el intercambio de GDP-GTP en otra GTPasa, Rho. La forma Rho-GDP (en reposo) es inactiva; sin embargo, el intercambio de GDP-GTP activa Rho, la cual induce, a su vez, a la cinasa Rho. Esta cinasa fosforila numerosas proteínas y controla un amplio abanico de funciones celulares, como la contracción y la proliferación del músculo liso, la angiogénesis y el remodelado sináptico. Se cree que la activación de la cinasa Rho desempeña un destacado papel en la patogenia de la hipertensión pulmonar al favorecer la vasoconstricción de la arteria pulmonar inducida por la hipoxia (v. capítulo 22). Se están investigando algunos inhibidores específicos de la cinasa Rho (p. ej., **fasudil**) para numerosas indicaciones clínicas –una posibilidad a la que habrá que estar atentos–.

Sistema de las cinasas MAP

▼El sistema de las cinasas MAP comprende varias vías de transducción de señales (fig. 3.15) que son activadas no solo por distintas citocinas y factores de crecimiento que actúan sobre receptores acoplados a cinasas (v. fig. 3.17), sino también por ligandos que activan GPCR. En el acoplamiento de los GPCR a distintas familias de cinasas MAP, también pueden participar subunidades α y βγ de las proteínas G, así como Src y arrestinas, proteínas implicadas asimismo en la desensibilización de GPCR (v. más adelante) (Pierce y Lefkowitz, 2001). El sistema de las cinasas MAP controla muchos procesos implicados en la expresión génica, división celular, apoptosis y regeneración tisular.

NUEVOS AVANCES EN LA BIOLOGÍA DE LOS GPCR

▼Como se ha descrito anteriormente, a comienzos de la década de los noventa pensábamos haber alcanzado un conocimiento más o menos completo de la función de los GPCR. Sin embargo, desde entonces el asunto se ha complicado notablemente, y los nuevos avances están obligando a una revisión sustancial del modelo básico.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

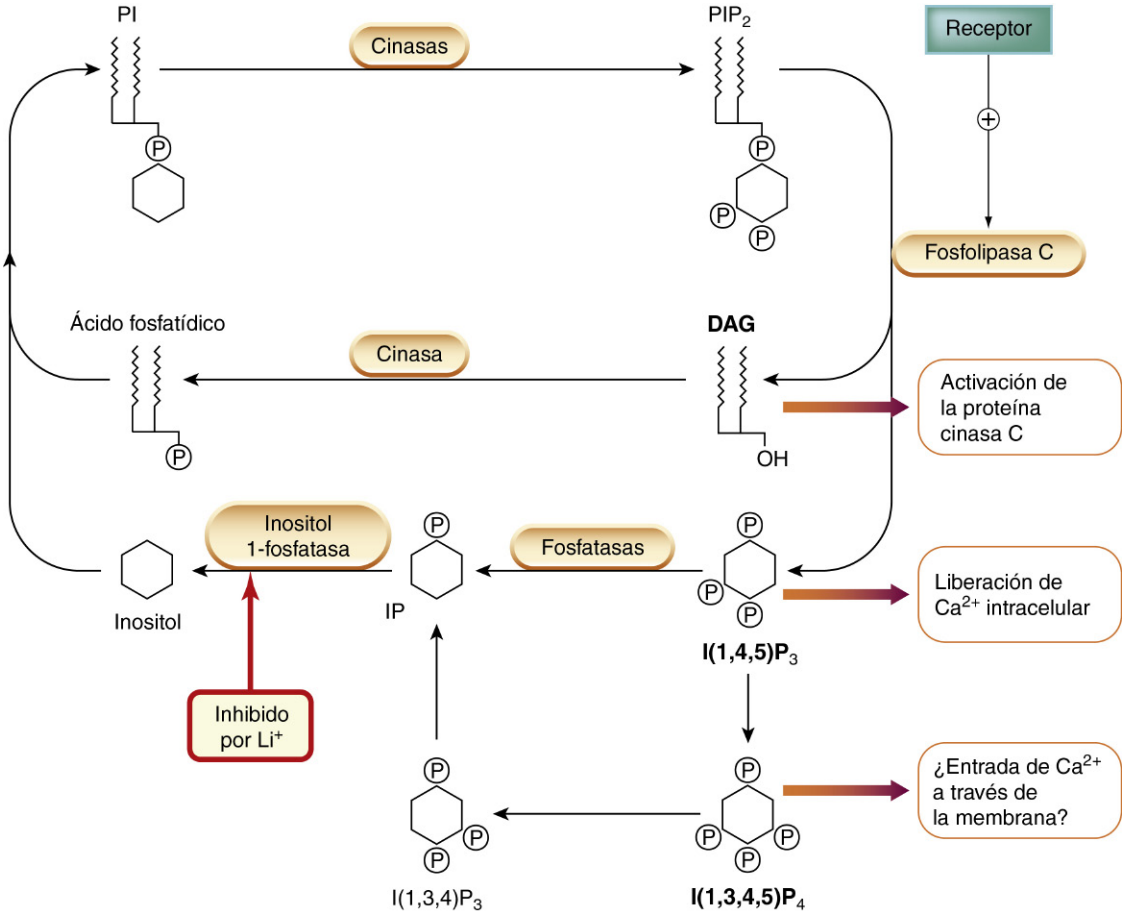


Fig. 3.13 El ciclo del fosfatidilinositol (PI). La activación de la fosfolipasa C, mediada por el receptor, induce la escisión de bifosfato de fosfatidilinositol (PIP_2), con formación de diacilglicerol (DAG), que activa la proteína cinasa C, y trifosfato de inositol (IP_3), que libera Ca^{2+} intracelular. No se conoce bien la función del tetrafosfato de inositol (IP_4), que se forma a partir de IP_3 y otros fosfatos de inositol, pero podría facilitar la entrada del Ca^{2+} a través de la membrana plasmática. IP_3 se inactiva por desfosforilación, generando inositol. DAG se convierte en ácido fosfatídico y estos dos productos se usan para regenerar PI y PIP_2.

Desensibilización de los GPCR

▼Como se describe en el capítulo 2, la desensibilización es una característica de la mayoría de los GPCR, y sus mecanismos subyacentes han sido muy estudiados. La *desensibilización homóloga* está limitada a los receptores activados por el agonista desensibilizador, mientras que la *desensibilización heteróloga* afecta además a otros GPCR. Están implicados principalmente dos procesos (v. Ferguson; 2001; Kelly et al., 2008):

- Fosforilación de receptores.
- Internalización de receptores (endocitosis).

La secuencia de los GPCR incluye ciertos aminoácidos (serina y treonina), sobre todo en el extremo citoplásmico C-terminal, que pueden ser fosforilados por cinasas específicas de GPCR (GRK) unidas a la membrana, y por otras cinasas como PKA y PKC.

Al activarse el receptor, GRK2 y GRK3 se incorporan a la membrana plasmática uniéndose a subunidades βγ de proteínas G libres. A continuación, las GRK fosforilan los receptores en su estado activado (unido al agonista). El receptor fosforilado funciona como sitio de unión para las arrestinas, proteínas intracelulares que bloquean la interacción entre receptor y proteínas G, y produce una *desensibilización homóloga* selectiva. La unión de arrestinas también marca el receptor para la endocitosis en vesículas recubiertas de clatrina (fig. 3.16). Entonces, el receptor internalizado puede ser desfosforilado y reinsertado en la membrana plasmática (resensibilización), o conducido a los lisosomas para ser degradado (inactivación). Este tipo de desensibilización parece tener lugar en la mayoría de los GPCR, pero con diferencias sutiles que fascinan a los aficionados.

La fosforilación por PKA y PKC en residuos distintos de los que tienen como objetivo las GRK conduce por lo general a la alteración del acoplamiento entre el receptor activado y la proteína G, de modo que se reduce el efecto del agonista. Esto puede dar lugar a una desensibilización homóloga o heteróloga, dependiendo de si las cinasas, algunas de las cuales no son muy selectivas, fosforilan simultáneamente o no a otros receptores aparte de los correspondientes al agonista desensibilizador. Los receptores fosforilados por cinasas dependientes de segundos mensajeros probablemente no sean internalizados y se reactiven por desfosforilación gracias a fosfatasas una vez eliminado el agonista.

Oligomerización de GPCR

▼La idea convencional de que los GPCR existen y actúan como proteínas monoméricas (a diferencia de los canales iónicos, que suelen constituir formaciones multiméricas; v. anteriormente) sufrió un vuelco con los trabajos sobre el receptor de $GABA_B$. Existen dos subtipos de este receptor, codificados por genes diferentes, y el receptor funcional consta de un heterodímero de ambos (v. capítulo 38). Con los receptores de glutamato acoplados a proteínas G se produce una situación parecida. Curiosamente, aunque esos dímeros tienen dos posibles sitios de unión al agonista, uno en cada subunidad, solo uno de ellos es funcional, y la señal se transmite a través del dímero al otro receptor, que se acopla a la proteína G (v. fig. 38.9).

Otros GPCR son funcionales como monómeros, pero actualmente parece probable que la mayoría de los GPCR, si no todos ellos, pueden existir como oligómeros homoméricos o heteroméricos (dímeros u oligómeros con más unidades) (Prinster et al., 2005). En la familia de receptores de opioides (v. capítulo 42), el receptor μ se cristalizó

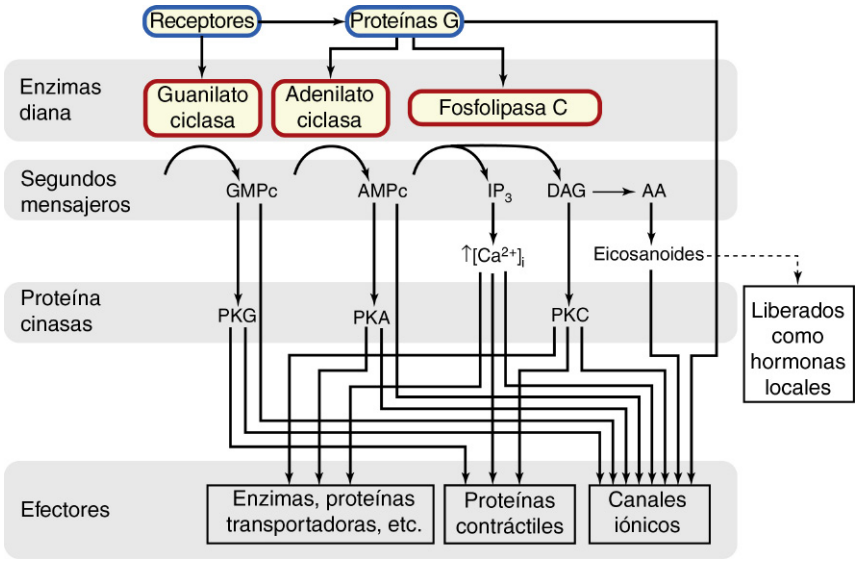


Fig. 3.14 Las proteínas G y el control de los sistemas de efectores celulares por segundos mensajeros. En el este diagrama no se muestran las vías de señalización en las que las arrestinas, en lugar de las proteínas G, se unen a los GPCR para que se desencadenen los procesos (v. texto). AA, ácido araquidónico; DAG, diacilglicerol; IP_3, trifosfato de inositol.

Efectores controlados por proteínas G

Dos vías de segundos mensajeros clave están controladas por receptores a través de las proteínas G:

- Adenilato ciclasa/AMPc:
  - Pueden ser activadas o inhibidas por ligandos farmacológicos, dependiendo de la naturaleza del receptor y las proteínas G.
  - La adenilato ciclasa cataliza la formación del mensajero intracelular AMPc.
  - El AMPc activa diversas proteína cinasas, que controlan el funcionamiento celular de formas muy diferentes mediante la fosforilación de distintas enzimas, transportadores y otras proteínas.
- Fosfolipasa C/trifosfato de inositol (IP_3)/diacilglicerol (DAG):
  - Cataliza la formación de dos mensajeros intracelulares, IP_3 y DAG, a partir de fosfolípidos de membrana.
  - El IP_3 incrementa el Ca^{2+} citosólico libre liberando Ca^{2+} de los compartimentos intracelulares.
  - El aumento del Ca^{2+} libre pone en marcha muchos procesos, como la contracción, la secreción, la activación enzimática y la hiperpolarización de la membrana.
  - El DAG activa la proteína cinasa C, que controla numerosas funciones celulares mediante la fosforilación de una serie de proteínas.

Las proteínas G ligadas a receptores controlan también:

- Canales iónicos:
  - Apertura de canales de potasio, que hiperpolariza la membrana.
  - Inhibición de canales de calcio, que reduce la liberación del neurotransmisor.
- Fosfolipasa A (y, por consiguiente, la formación de ácido araquidónico y eicosanoides).

como un homodímero, y como heterodímeros estables y funcionales de los receptores κ y δ, cuyas propiedades farmacológicas difieren de los monómeros originales. También se han encontrado combinaciones de GPCR más diversas, por ejemplo, entre los receptores de dopamina (D_2) y somatostatina, en la que ambos ligandos actúan con una mayor potencia. Buscando todavía más lejos otras combinaciones funcionales, el receptor de dopamina D_5 puede acoplarse directamente con un canal iónico controlado por ligandos, el receptor de $GABA_A$, inhibiendo la función de este sin intermediación de ninguna proteína G (Liu et al., 2000). Hasta la fecha, estas interacciones se han estudiado en líneas celulares mediante ingeniería genética, pero también ocurren en las células naturales. No obstante, algunos datos (AbdAlla et al., 2001) indican que existen complejos diméricos funcionales formados entre receptores de angiotensina (AT_1) y bradicinina (B_2) en las plaquetas humanas que muestran una sensibilidad mayor a la angiotensina que los receptores AT_1 «puros». En mujeres gestantes hipertensas (toxemia preeclámpsica), el número de estos dímeros se incrementa como consecuencia de la mayor expresión de receptores B_2, lo que provoca –paradójicamente– un aumento de la sensibilidad a la acción vasoconstrictora de la angiotensina. Se trata del primer ejemplo conocido de la influencia de la dimerización en los trastornos humanos.

Todavía es muy pronto para decir qué repercusiones tendrá en la farmacología y en la terapéutica convencionales esta recién descubierta versatilidad de los GPCR para unirse con otros receptores y formar combinaciones funcionales, pero podrían ser considerables.

Receptores con actividad constitutiva

▼Los receptores acoplados a proteínas G también pueden tener una actividad constitutiva (es decir, espontánea) en ausencia de agonistas (v. capítulo 2, y revisión de Costa y Cotecchia, 2005). Este fenómeno se demostró por vez primera para el receptor β-adrenérgico (v. capítulo 14), en el que las mutaciones localizadas en el tercer lazo intracelular o tan solo la sobreexpresión del receptor dan lugar a su activación constitutiva. Actualmente existen numerosos ejemplos de GPCR nativos con actividad constitutiva cuando se expresan *in vitro*. Igualmente, el receptor H_3 de histamina muestra actividad constitutiva en condiciones *in vivo*, lo que podría constituir un fenómeno relativamente generalizado. Por tanto, los agonistas inversos (v. capítulo 2), los cuales inhiben esta actividad basal, pueden producir efectos diferentes de los obtenidos por los antagonistas neutros, que inhiben los efectos de los agonistas sin influir en la actividad basal.

Especificidad de los agonistas

▼Se creía que la relación de un GPCR determinado con una vía concreta de transducción de señales dependía principalmente de la estructura del receptor, en particular de la región del tercer lazo intracelular, el cual confiere especificidad a cada proteína G y determinaría el resto de la vía de señalización. Según el modelo de los dos estados descrito en el capítulo 2, ello implicaría que todos los agonistas de un receptor dado estabilizarían el mismo estado activado (R*) y deberían activar

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

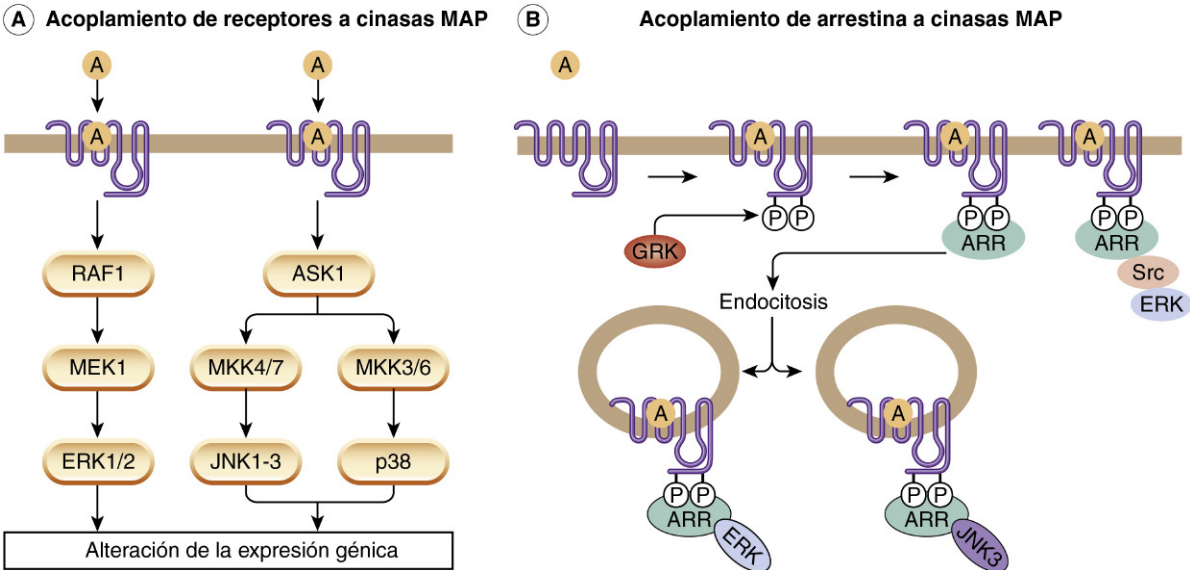


Fig. 3.15 Activación por GPCR de la cascada de la cinasa MAP. [**A**] Activación secuencial de los múltiples componentes de la cascada de la cinasa MAP. La activación por GPCR de las cinasas MAP puede implicar a las subunidades Gα y βγ (no se muestra). [**B**] Activación de ERK y JNK3 a través de la interacción con arrestinas (βARR). La activación de ERK tiene lugar en la membrana plasmática con la participación de Src, o bien por activación directa tras la internalización del complejo receptor/arrestina. ARR, arrestina; GRK, cinasa de receptor acoplado a proteína G.

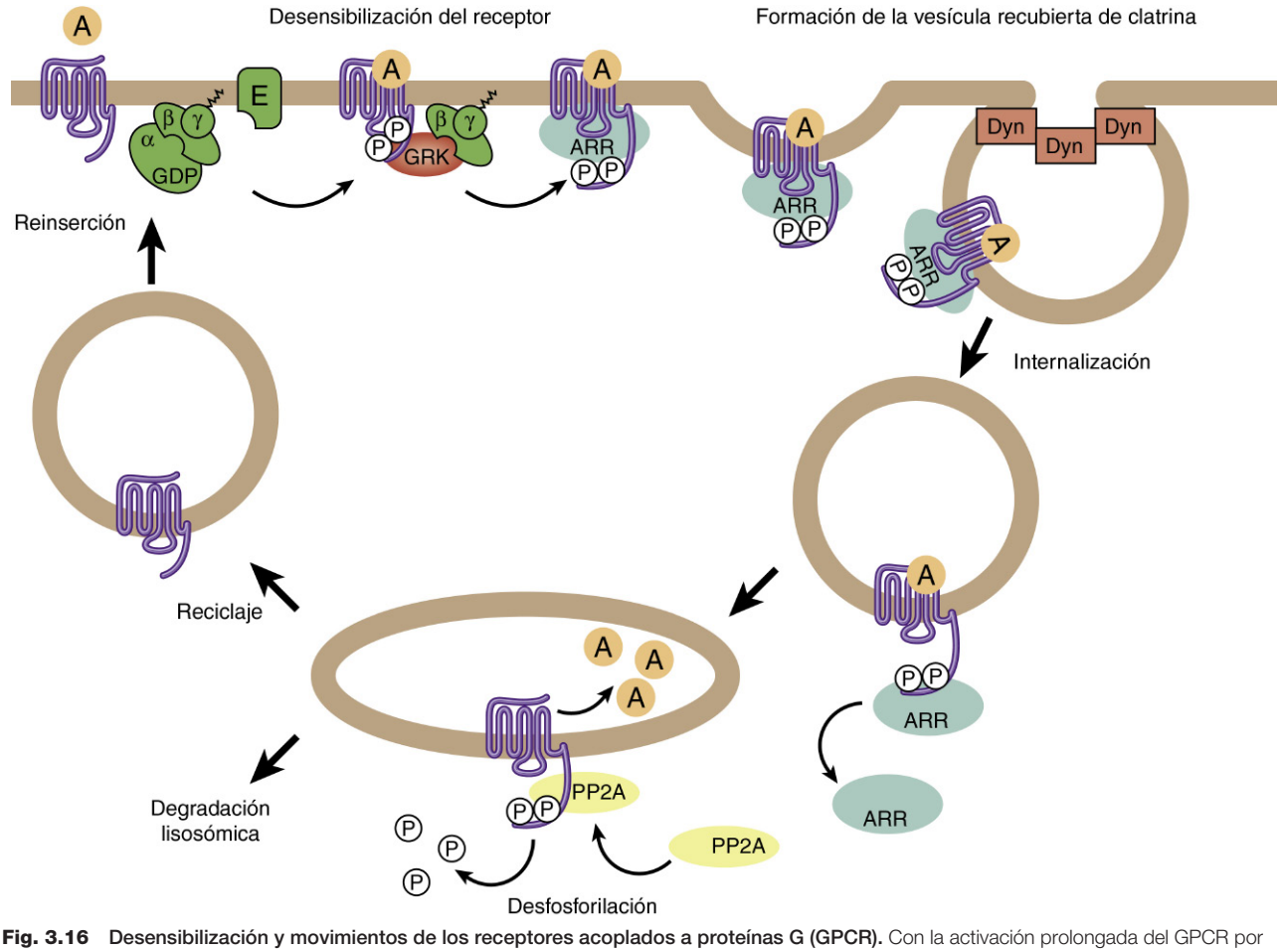


Fig. 3.16 Desensibilización y movimientos de los receptores acoplados a proteínas G (GPCR). Con la activación prolongada del GPCR por parte de un agonista se reclutan en la membrana plasmática cinasas selectivas del receptor acoplado a proteína G (GRK) que fosforilan el receptor. A continuación, se une la arrestina (ARR) y dirige el GPCR a vesículas recubiertas de clatrina para su internalización consiguiente en endosomas, en un proceso dependiente de dinamina. Entonces, el GPCR es desfosforilado por una fosfatasa (PP2A) y reciclado a la membrana plasmática o bien conducido a los lisosomas para ser degradado. ARR, arrestina; Dyn, dinamina; GRK, cinasa del receptor acoplado a proteína G; PP2A, fosfatasa 2A.

la misma vía de transducción de señales, y producirían el mismo tipo de respuesta celular. Esta noción se considera, en la actualidad, una simplificación excesiva. Los efectos celulares obtenidos con distintos ligandos difieren desde el punto de vista cualitativo en muchos casos (p. ej., con agonistas de receptores de angiotensina, o con agonistas inversos de receptores β-adrenérgicos), lo que hace pensar en la existencia de más de uno –probablemente, muchos– estados R* (que generaría el denominado *agonismo sesgado;* v. capítulo 2). La unión de las arrestinas a GPCR inicia la señal de cinasas MAP, de modo que los agonistas que inducen la «desensibilización» de GRK/arrestina ponen fin a parte de la señal de GPCR, pero también podrían activar la señal a través de arrestinas que quizás continúe incluso después de que el complejo receptor/arrestina haya sido internalizado (v. fig. 3.15).

El agonismo sesgado tiene implicaciones importantes, sin duda heréticas para muchos farmacólogos acostumbrados a pensar en los agonistas exclusivamente en función de su afinidad y su eficacia, y nada más. De corroborarse, este concepto aportaría una nueva dimensión a los conceptos de eficacia y especificidad farmacológicas (v. Kelly et al., 2008).

RAMP

▼Las proteínas que modifican la actividad de receptores (RAMP) constituyen una familia de proteínas de membrana que se asocian a varios GPCR y alteran sus rasgos funcionales. Fueron descubiertas en el año 1998 cuando se constató que el receptor con actividad funcional del neuropéptido denominado **péptido relacionado con el gen de la calcitonina** (CGRP) (v. capítulo 18) estaba formado por un complejo de un GPCR –llamado receptor similar al receptor de calcitonina (CRLR)– que carecía de actividad en sí mismo, y otra proteína de membrana (RAMP1). Sorprendentemente, el CRLR mostraba unas características farmacológicas bastante diferentes cuando se acoplaba a otro RAMP (RAMP2), ya que era activado por un péptido distinto, la **adrenomedulina.** En otras palabras, la especificidad por el agonista depende tanto de la RAMP asociada como del propio CGRP. Se han descubierto más RAMP, y hasta ahora casi todas afectan a receptores peptídicos, con la excepción del receptor sensor de calcio. Las RAMP ejemplifican cómo las interacciones entre proteínas influyen en el comportamiento farmacológico de los receptores de una forma muy selectiva, y quizás constituyan nuevas dianas para el desarrollo de fármacos (Sexton et al., 2012).

Señalización independiente de las proteínas G

▼Al emplear la denominación *receptor acoplado a proteínas G* para describir el tipo de receptores caracterizados por su estructura heptahelicoidal, seguimos los dogmas usados en los tratados convencionales, pero no tenemos en cuenta el hecho de que las proteínas G no son la única conexión entre los GPCR y los distintos sistemas efectores que regulan. A este respecto, las señales mediadas por las arrestinas unidas al receptor (v. anteriormente), en vez de por proteínas G, son importantes (v. revisiones de Pierce y Lefkowitz, 2001; Delcourt et al., 2007). Las arrestinas pueden actuar como intermediarios para la activación por GPCR de la cascada de cinasas MAP (v. fig. 3.15).

Hay muchos ejemplos de que las distintas «proteínas adaptadoras» que conectan los receptores del tipo tirosina cinasa con sus efectores (v. más adelante) también interaccionan con los GPCR (v. Brzostowski y Kimmel, 2001), permitiendo que los mismos sistemas efectores sean regulados por receptores de ambos tipos.

En resumen, el sencillo dogma que subyace a buena parte de nuestro conocimiento actual de los GPCR, es decir,

un gen de GPCR – una proteína GPCR – un GPCR funcional – una proteína G – una respuesta

está mostrando signos claros de agotamiento. En concreto:

- Un gen puede originar más de una proteína receptora, gracias a cortes y empalmes alternativos, edición del ARN, etc.
- Una proteína de GPCR puede asociarse a otras, o bien a otras proteínas como RAMP, para producir más de un tipo de receptor funcional.
- Distintos agonistas pueden influir en el receptor de diversa manera y generar respuestas diferentes desde el punto de vista cualitativo.
- La vía de transducción de señales no necesita invariablemente proteínas G y muestra una comunicación cruzada con receptores ligados a tirosina cinasas.

No cabe duda de que los receptores acoplados a proteínas G son moléculas versátiles y aventureras alrededor de las cuales gira una gran parte de la farmacología moderna, y nadie cree que hayamos llegado al final de la historia.

TIPO 3: RECEPTORES LIGADOS A CINASAS Y RELACIONADOS

Estos receptores de membrana tienen una estructura y unas funciones bastante diferentes de las de los canales controlados por ligandos o de los GPCR. Intervienen en las acciones de un amplio abanico de mediadores proteicos, como factores de crecimiento y citocinas (v. capítulo 18) y hormonas como insulina (v. capítulo 31) y leptina (capítulo 32), cuyos efectos inciden principalmente en la transcripción génica. La mayor parte de estos receptores son proteínas de gran tamaño formadas por una sola cadena de hasta 1.000 residuos, con una sola región helicoidal que atraviesa la membrana, que conecta un gran dominio extracelular de unión al ligando con otro dominio intracelular de tamaño y función variables. La figura 3.3C muestra la estructura básica de estos receptores, aunque existen diversas variantes (v. más adelante). Se han clonado más de 100 receptores de esta clase y se conocen numerosas variaciones estructurales. Para más detalles, véase la revisión de Hubbard y Miller (2007). Desempeñan una destacada función en el control de la división, el crecimiento y la diferenciación celular, la inflamación, la reparación tisular, la apoptosis y las respuestas inmunitarias, las cuales se describen con mayor detalle en los capítulos 5 y 18.

Los tipos principales son los siguientes:

Receptores con actividad tirosina cinasa (RTK). Estos receptores presentan la estructura básica que ilustra la figura 3.17A e incorporan un grupo activo con actividad tirosina cinasa en la región intracelular. Este grupo incluye receptores de numerosos factores de crecimiento, como el **factor de crecimiento epidérmico** y el **factor de crecimiento neural,** así como el grupo de *receptores tipo Toll* que reconocen lipopolisacáridos bacterianos y juegan un importante papel en la reacción del organismo frente a las infecciones (v. capítulo 6). El receptor de insulina (v. capítulo 31) pertenece, igualmente, a la clase RTK, si bien posee una estructura dimérica de mayor complejidad.

Receptor de serina/treonina cinasas. Este pequeño grupo presenta una estructura semejante a la de los RTK, aunque fosforila residuos de serina y/o treonina en lugar de tirosina. El ejemplo más importante es el receptor del **factor de crecimiento transformante** (TGF).

Receptores de citocinas. Estos receptores (fig. 3.17B) carecen de actividad enzimática intrínseca. Cuando están ocupados, activan varias tirosina cinasas, como la Jak (cinasa Janus). Entre los ligandos de estos receptores figuran algunas citocinas, como los **interferones** y los **factores estimuladores de colonias** que participan en las respuestas inmunitarias.

MECANISMOS DE FOSFORILACIÓN DE PROTEÍNAS Y LA CASCADA DE CINASAS

La fosforilación de proteínas (v. Cohen, 2002) es un mecanismo clave en el control de las funciones de las proteínas (p. ej., enzimas, canales iónicos, receptores, proteínas transportadoras) que intervienen en la regulación de los procesos celulares. Las *cinasas* y las *fosfatasas* llevan a cabo reacciones de fosforilación y de desfosforilación, respectivamente –en el genoma humano existen varios cientos de subtipos de estas enzimas–, cuya regulación depende, a su vez, de su estado de fosforilación. En la actualidad se está investigando intensamente con el objeto de identificar las complejas interacciones que tienen lugar entre moléculas de señalización implicadas en los efectos farmacológicos y diversos procesos fisiopatológicos, como la oncogenia, la degeneración neurológica, la inflamación y muchos otros. En este texto tan solo aspiramos a presentar

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

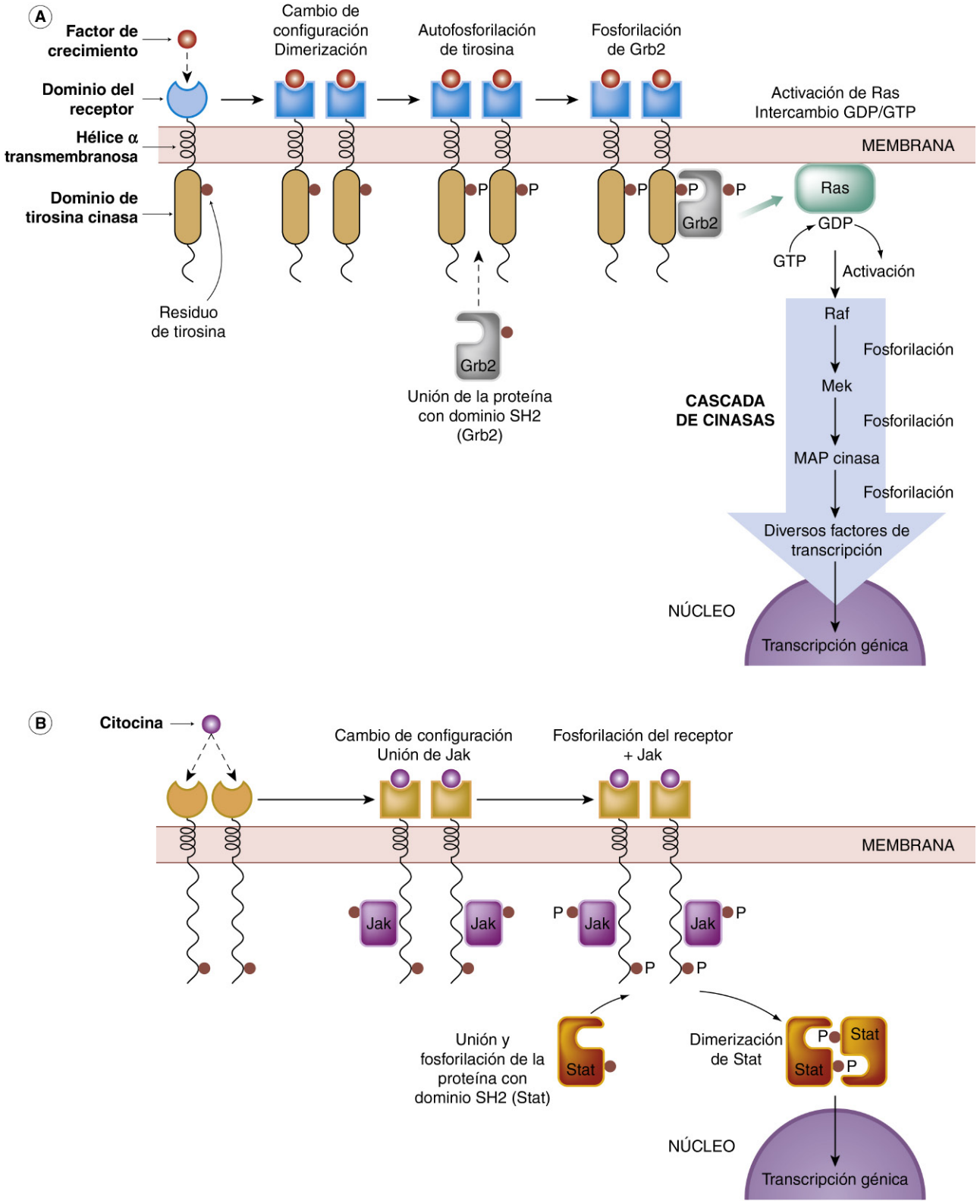


Fig. 3.17 Mecanismos de transducción de los receptores ligados a cinasas. El primer paso tras la unión del agonista es la dimerización, que da lugar a una autofosforilación del dominio intracelular de cada receptor. A continuación, las proteínas con dominio SH2 se unen al receptor fosforilado y resultan ellos mismos fosforilados. Mostramos aquí dos vías muy bien estudiadas: [**A**] la vía de los factores de crecimiento (Ras/Raf/proteína activada por mitógenos [MAP] cinasa) (v. también capítulo 5). Grb2 también puede ser fosforilada, pero esto regula negativamente su señal. [**B**] Esquema simplificado de la vía de las citocinas (Jak/Stat) (v. también capítulo 18). Es posible que algunos receptores de citocinas estén previamente en forma de dímeros, en vez de dimerizarse cuando se une la citocina. Existen otras vías y estas cascadas de fosforilación interactúan con componentes de los sistemas de proteínas G.

Receptores ligados a cinasas

- Los receptores de distintos factores de crecimiento incorporan una tirosina cinasa en su dominio intracelular.
- Los receptores de citocinas poseen un dominio intracelular que se une a cinasas citosólicas y las activa cuando el receptor es ocupado.
- Todos los receptores comparten una arquitectura común, con un extenso dominio extracelular para la unión de los ligandos, conectado al dominio intracelular por una única hélice transmembranosa.
- Generalmente, la transducción de señales supone una dimerización de receptores, seguida de una fosforilación de residuos de tirosina. Los residuos de fosfotirosina actúan como aceptores de los dominios SH2 de diversas proteínas intracelulares, lo que les permite controlar muchas funciones celulares.
- Participan fundamentalmente en acontecimientos que controlan el crecimiento y la diferenciación celular; también actúan indirectamente regulando la transcripción génica.
- Dos de las vías más importantes son:
  - La vía de Ras/Raf/proteína activada por mitógenos (MAP) cinasa, importante para la división, el crecimiento y la diferenciación celular.
  - La vía Jak/Stat, activada por muchas citocinas y que controla la síntesis y la liberación de diversos mediadores inflamatorios.
- Algunos receptores de hormonas (p. ej., factor natriurético auricular) tienen una arquitectura parecida y están ligados a la guanilato ciclasa.

algunos aspectos importantes para la farmacología de lo que se ha convertido en un vasto campo de investigación.

En muchos casos, la unión del ligando al receptor provoca su dimerización. La asociación de los dos dominios intracelulares de la cinasa da lugar a la autofosforilación mutua de los residuos intracelulares de tirosina. Los residuos así fosforilados actúan como sitios de gran afinidad para el anclaje de otras proteínas intracelulares que representan el siguiente estadio en la cascada de transducción de señales. Un importante grupo de estas proteínas recibe el nombre de *proteínas con dominio SH2* (acrónimo de homología Src, ya que se identificó inicialmente como un producto del oncogén Src). Estas proteínas poseen una secuencia muy conservada de unos 100 aminoácidos que funciona como un sitio de reconocimiento para los residuos de fosfotirosina del receptor. Cada una de las proteínas con dominio SH2, muchas de las cuales se han identificado, se une de manera selectiva a ciertos receptores, de modo que la secuencia de acontecimientos desencadenados por cada factor de crecimiento muestra una notable especificidad. La figura 3.17 resume este mecanismo de acción.

Lo que sucede cuando una proteína con dominio SH2 se une al receptor fosforilado depende en gran medida del receptor implicado; muchas de estas proteínas son enzimas, como las proteína cinasas y fosfolipasas. Algunos factores de crecimiento activan un subtipo específico de fosfolipasa C (PLCγ), lo que induce la degradación de fosfolípidos, la formación de IP_3, y la liberación de Ca^{2+} (v. anteriormente). Otras proteínas que contienen dominios SH2 acoplan proteínas con fosfotirosina a diversas proteínas funcionales que intervienen en el control de la división y la diferenciación celulares. El resultado final es la activación o la inhibición mediante fosforilación de un conjunto de factores de transcripción que migran al núcleo e inhiben o inducen la expresión de determinados genes. Véanse datos adicionales en Jin y Pawson (2012). El *factor nuclear kappa B* (NFκB) es un factor de transcripción que desempeña una función clave en múltiples trastornos, inflamación y cáncer incluidos (v. capítulos 17 y 56; Karin et al., 2004). Habitualmente forma un complejo citoplasmático con un inhibidor (IκB). La activación de una cinasa específica (IKK) por diversas citocinas inflamatorias y agonistas de GPCR ocasiona la fosforilación de IκB. Como consecuencia de ello, IκB se disocia de NFκB y migra al núcleo, donde activa la transcripción de varios genes proinflamatorios.

▼En la figura 3.17 se resumen dos vías de transducción de señales muy bien conocidas. La vía Ras/Raf media el efecto de numerosos factores de crecimiento y mitógenos. Ras es el producto de un protooncogén, actúa como una proteína G y transmite la señal (mediante un intercambio GDP/GTP) de la proteína con dominio SH2, Grb. La activación de Ras activa a su vez a Raf, que es la primera de una serie de tres serina/treonina cinasas, cada una de las cuales fosforila y activa a la siguiente de la línea. La última de todas, la proteína activada por mitógenos (MAP) cinasa, (que también se activa por GPCR; v. anteriormente) fosforila uno o varios factores de transcripción que ponen en marcha la expresión génica, lo que da lugar a distintas respuestas celulares, como la división de la célula. Esta cascada de tres etapas de la MAP cinasa forma parte de numerosas vías de señalización intracelular implicadas en un amplio abanico de procesos patológicos, como neoplasias malignas, inflamación, neurodegeneración, ateroesclerosis y muchas otras. Las cinasas conforman una extensa familia en la que distintos subtipos llevan a cabo acciones diferentes. Se cree que podrían representar una notable diana farmacológica en el futuro. Muchas neoplasias están relacionadas con mutaciones en los genes que codifican las proteínas que intervienen en la cascada y activan esta última sin necesidad de la señal del factor de crecimiento (v. capítulos 5 y 56). Para más detalles, véase la revisión de Avruch (2007).

Una segunda vía, la vía Jak/Stat (v. fig. 3.17B), participa en la respuesta a muchas citocinas. Estos receptores se dimerizan al unirse la citocina y este proceso atrae una unidad de tirosina cinasa citosólica (Jak) que se une al dímero de receptor y lo fosforila. Jak pertenece a una familia de proteínas en la que distintos miembros tienen especificidad por diferentes receptores de citocinas. Entre las dianas para la fosforilación producida por Jak destaca una familia de factores de transcripción (Stat), constituida por proteínas con dominio SH2 que se unen a los grupos fosfotirosina del complejo receptor-Jak y resultan ellas mismas fosforiladas. Una vez activado, Stat migra al núcleo y activa la expresión génica.

Otros importantes mecanismos se centran en la *fosfatidilinositol-3-cinasa* (cinasas PI_3; v. Vanhaesebroeck et al., 1997), una familia de enzimas ubicuas que son activadas por los GPCR y las RTK y que se unen a un grupo fosfato en la posición 3 de PIP_2 para formar PIP_3. Otras proteína cinasas, particularmente la proteína cinasa B (PKB, también conocida como Akt), presenta lugares de reconocimiento para PIP_3, y es activada para controlar una amplia variedad de funciones celulares, entre las cuales se cuentan la apoptosis, la diferenciación, la proliferación y el tráfico de proteínas. La Akt también produce activación de la óxido nítrico sintasa en el endotelio vascular (v. capítulo 20).

Estudios recientes sobre las vías de transducción de señales han aportado una profusión desconcertante de detalles moleculares, presentados a menudo en una jerga capaz de disuadir a los más pusilánimes. Sin embargo, la perseverancia se verá recompensada, ya que es indudable que el uso de estas proteínas como diana generará fármacos nuevos e importantes, especialmente en los campos de la inflamación, la inmunología y el cáncer. La introducción del primer inhibidor específico de cinasas, el **imatinib,** un fármaco que inhibe una tirosina cinasa específica que interviene en la patogenia de la leucemia mielocítica crónica, ha supuesto un gran adelanto en el tratamiento de este trastorno (v. capítulo 56).

La forma unida a la membrana de la *guanilato ciclasa,* la enzima responsable de generar el segundo mensajero GMPc en respuesta a la unión de péptidos (v. capítulos 18 y 29), se parece a la familia del receptor tirosina cinasa y se activa de un modo similar, por dimerización, al unirse el agonista.

La figura 3.18 destaca de manera simplificada y esquemática el señalado papel de las proteína cinasas en las vías de transducción de señales. Muchas, si no todas, de las proteínas participantes, como los receptores y las propias cinasas, actúan como sustratos de cinasas, por lo que existen muchos mecanismos de retroalimentación y comunicación cruzada

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

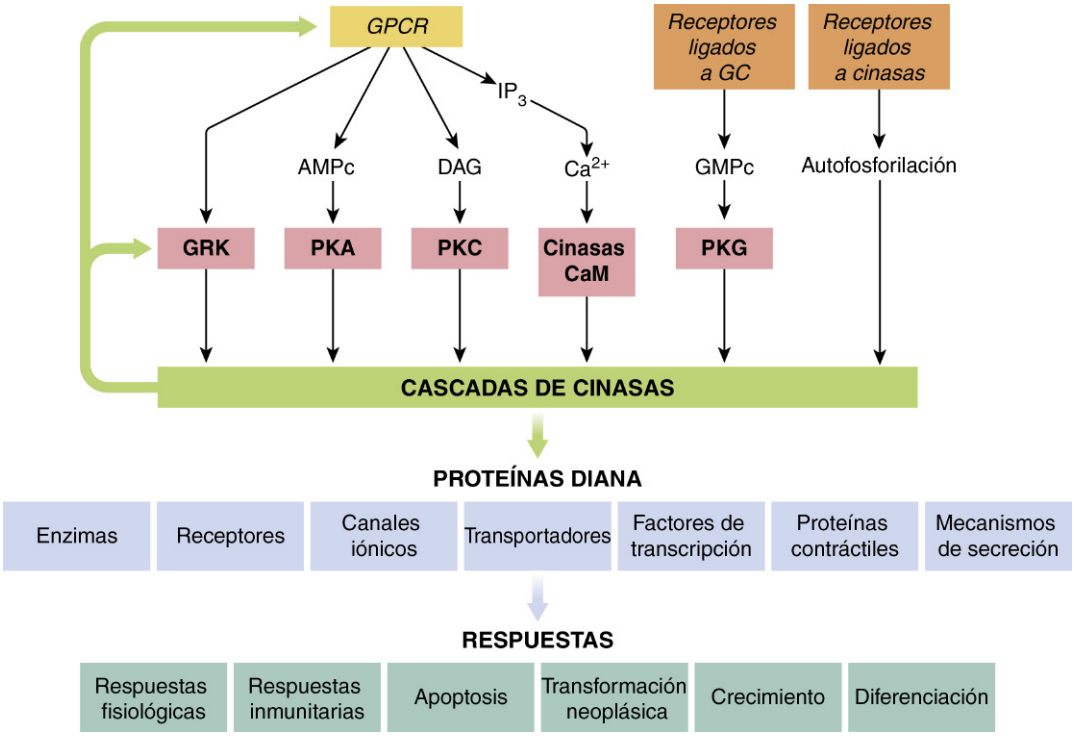


Fig. 3.18 Función clave de las cascadas de cinasas en la transducción de señales. Las cascadas de cinasas (como las mostradas en la figura 3.15) son activadas por GPCR, ya sea directamente o a través de otros mensajeros secundarios, por receptores que sintetizan GMPc, o por receptores ligados a cinasas. Las cascadas de cinasas se ocupan de la regulación de diversas dianas proteicas, las cuales producen un amplio abanico de efectos a corto y largo plazo. CaM cinasa, cinasa dependiente de Ca^{2+}/calmodulina; DAG, diacilglicerol; GC, guanilato ciclasa; GRK, cinasa de GPCR; IP_3, trifosfato de inositol; PKA, proteína cinasa dependiente de AMPc; PKC, proteína cinasa C; PKG, proteína cinasa dependiente de GMPc.

entre las distintas vías de señalización. Dado que se han identificado más de 500 proteína cinasas y unas cifras similares de receptores y otras moléculas señalizadoras, el entramado de interacciones supone una complejidad desconcertante. El análisis detallado de cada una de ellas se ha convertido en una cuestión fundamental en la biología celular. No cabe duda de que la noción de una conexión sencilla entre el receptor y la respuesta, en la cual se ha basado la farmacología a lo largo del siglo XX, se está desmoronando, aunque aún pasará algún tiempo hasta lograr asimilar la complejidad de las vías de señalización en un nuevo modelo de la acción farmacológica.

Fosforilación de proteínas en la transducción de señales

- Muchos procesos mediados por receptores suponen una fosforilación proteica, que controla el funcionamiento y las propiedades de unión de proteínas intracelulares.
- Las tirosina cinasas ligadas a receptores, las tirosina cinasas activadas por nucleótidos cíclicos y las serina/treonina cinasas intracelulares constituyen un mecanismo de «cascada de cinasas» que amplifica los acontecimientos mediados por receptores.
- Existen muchas cinasas con especificidad por distintos sustratos, lo que permite la especificidad en las vías activadas por diferentes hormonas.
- Los receptores acoplados a proteínas G se desensibilizan por la fosforilación mediada por cinasas específicas de receptores, que inducen la desactivación y la internalización de los receptores.
- Existe una familia muy extensa de fosfatasas que actúan para desfosforilar las proteínas y, de esta forma, invertir los efectos de las cinasas.

TIPO 4: RECEPTORES NUCLEARES

En los años setenta, se sabía que existían receptores de hormonas esteroideas, como los estrógenos y los glucocorticoides (capítulo 33), en el citoplasma celular, y que su unión al ligando esteroideo provocaba su translocación al compartimento nuclear. Se determinó que otras hormonas, como la hormona tiroidea T_3 (capítulo 34) y las vitaminas liposolubles D y A (ácido retinoico) y sus derivados implicados en la regulación del crecimiento y el desarrollo, actuaban de manera semejante. Los datos de las secuencias genómicas y de aminoácidos revelaban la existencia de una estrecha relación entre estos receptores e hicieron suponer que formaban parte de una familia mucho más amplia de proteínas relacionadas. Actualmente los conocemos como *familia de receptores nucleares (NR).*

Además de los receptores de glucocorticoides y ácido retinoico cuyos ligandos se conocían adecuadamente, la familia de receptores nucleares (como vino a conocerse) comprendía un gran número (~40%) de *receptores huérfanos* –receptores sin ligandos bien definidos–. El primero descrito, en la década de los noventa, fue el *receptor retinoide X* (RXR), clonado gracias a su semejanza con el receptor de la vitamina A, y que posteriormente se descubrió que se unía al ácido 9-*cis*-retinoico, un derivado de la vitamina A. A lo largo de los años siguientes se han logrado identificar ligandos de unión específica para muchos NR («huérfanos adoptados»; p. ej., RXR), pero siguen sin identificarse para muchos otros («huérfanos auténticos»), o quizás no existan como tal, ya que una de las funciones de estos receptores podría ser su capacidad «promiscua» para

unirse con baja afinidad a muchos compuestos relacionados entre sí (p. ej., factores dietéticos).

A diferencia de los demás receptores descritos en el capítulo, los NR son capaces de interaccionar directamente con el ADN. Por este motivo, deberíamos considerarlos *factores de transcripción activados por ligando* que transducen las señales modificando la transcripción de genes. Otra propiedad exclusiva de los NR es que no están inmersos en las membranas como los GPCR o los canales iónicos (v. capítulo 33, no obstante), sino que están presentes en la fase soluble de la célula. Algunos, como los receptores de esteroides, se tornan móviles en presencia del ligando y pasan del citoplasma al núcleo, mientras que otros, por ejemplo el RXR, probablemente permanecen la mayor parte del tiempo en el compartimento nuclear.

La superfamilia de NR evolucionó probablemente de un solo gen ancestral evolutivamente lejano mediante duplicación y otros procesos. En los humanos consta de al menos 48 miembros, pero es posible que existan más proteínas gracias al procesamiento alternativo. Aunque ello representa una proporción más bien escasa del total de receptores (menos del 10% del número total de GPCR), los NR son importantes dianas farmacológicas (Burris et al., 2013), responsables de los efectos biológicos de aproximadamente el 10-15% de los fármacos dispensados con receta. Pueden reconocer a un grupo extraordinariamente diverso de sustancias (en su mayoría pequeñas moléculas hidrófobas) que, a su vez, pueden presentar una actividad de agonista puro o parcial, de antagonista o de agonista inverso. Los NR están implicados predominantemente en la señalización endocrina, si bien otros muchos actúan como sensores de lípidos y son, en consecuencia, los vínculos esenciales entre nuestro estado dietético y metabólico y la expresión de los genes que regulan el metabolismo y la eliminación de los lípidos. Asimismo, regulan la expresión de numerosos transportadores y enzimas metabolizadoras de fármacos. Muchas enfermedades están asociadas con el mal funcionamiento del sistema de NR, incluyendo la inflamación, el cáncer, la diabetes, las enfermedades cardiovasculares, la obesidad y los trastornos de la reproducción (v. Kersten et al., 2000; Murphy y Holder, 2000).

ESTRUCTURA DE LOS RECEPTORES NUCLEARES

▼Todos los NR son proteínas monoméricas que comparten un diseño estructural muy similar (v. detalles adicionales en la figura 3.19 y Bourguet et al., 2000). El *dominio N-terminal* es el más heterogéneo. Alberga el *sitio AF1* (función de activación 1) que se une a otros factores de transcripción con especificidad celular de forma independiente de su ligando y que modifica la unión o la capacidad reguladora del propio receptor. El proceso de corte y empalme alternativo de los genes puede dar lugar a varias isoformas del receptor, cada una de las cuales presenta una región N-terminal ligeramente distinta. El *dominio central* del receptor está muy conservado y contiene la estructura implicada en el reconocimiento y la unión al ADN. A nivel molecular, se compone de dos *dedos de cinc* o lazos ricos en cisteína (o cisteína/histidina) en la cadena de aminoácidos cuya conformación se mantiene gracias a iones de cinc. La función principal de esta porción de la molécula radica en el reconocimiento y la unión a *elementos de respuesta a hormonas* (ERH) presentes en genes sensibles a la regulación por esta familia de receptores, aunque también participa en la regulación de la dimerización del receptor.

Es la *región bisagra* de la molécula, muy flexible, la que permite su dimerización con otros NR. Esto puede producir complejos moleculares con distintas configuraciones, capaces de interaccionar de formas diferentes con el ADN. Por último, el *dominio C-terminal* contiene el módulo de unión al ligando y es específico de cada clase de receptor. La región AF2 es importante en la activación dependiente del ligando y por lo general está muy conservada, aunque no existe en *Rev-erbAα* y *Rev-erbAβ*, NR que regulan el metabolismo como parte de un mecanismo de reloj molecular circadiano. También cerca del C-terminal existen regiones que contienen señales de localización nuclear y otras que, en algunos receptores, podrían unirse a otras proteínas, incluidas las *de choque térmico.*

CONTROL DE LA TRANSCRIPCIÓN GÉNICA

▼Los ERH son secuencias de ADN cortas (cuatro o cinco pares de bases) a las que se unen los NR para modificar la transcripción de genes. Por lo general se disponen simétricamente en parejas o *mitades de sitio,* aunque pueden organizarse de distintas maneras (p. ej., repeticiones simples o invertidas). Cada NR muestra preferencia por una *secuencia de consenso* concreta, pero estas secuencias son muy similares debido a la homología de la familia. Una vez en el núcleo, el receptor unido al ligando forma complejos de gran tamaño de otras proteínas, incluidos *coactivadores* o *correpresores,* y así modifica la expresión génica a través de sus dominios AF1 y AF2. Algunos de estos coactivadores son enzimas que participan en el remodelado de la cromatina, como las acetilasas/desacetilasas de histonas, que, junto con otras enzimas, regulan el desenredado del ADN para facilitar el acceso a las enzimas polimerasas y, por tanto, la transcripción génica. Los complejos correpresores son reclutados por algunos receptores y constan de histona desacetilasa y otros factores que hacen que la cromatina se empaquete densamente, lo que impide más activación de la transcripción. El caso de CAR resulta especialmente interesante: al igual que algunos tipos de proteínas G descritas anteriormente, CAR puede formar un complejo con actividad constitutiva que se inactiva cuando se une al ligando. Los mecanismos de la regulación génica negativa ejercida por NR son especialmente complejos (v. una buena descripción de este fenómeno en Santos et al., 2011).

CLASIFICACIÓN DE LOS RECEPTORES NUCLEARES

Los NR se clasifican habitualmente en subfamilias según su desarrollo filogenético. Para nuestros fines, no obstante, es más útil distinguirlos de acuerdo con su acción molecular. Basándose en los mecanismos, la superfamilia de NR consta de dos clases principales de receptores (I y II) y otros dos grupos menos importantes (III y IV).

La clase I consiste principalmente en receptores de esteroides endocrinos, incluidos los receptores de glucocorticoides y mineralocorticoides (GR y MR), así como los de estrógenos, progesterona y andrógenos (ER, PR y AR, respectivamente). Las hormonas (p. ej., glucocorticoides) reconocidas por estos receptores actúan de retroalimentación negativa en el control de procesos biológicos (v. más detalles en el capítulo 33). En ausencia de su ligando, estos NR se localizan

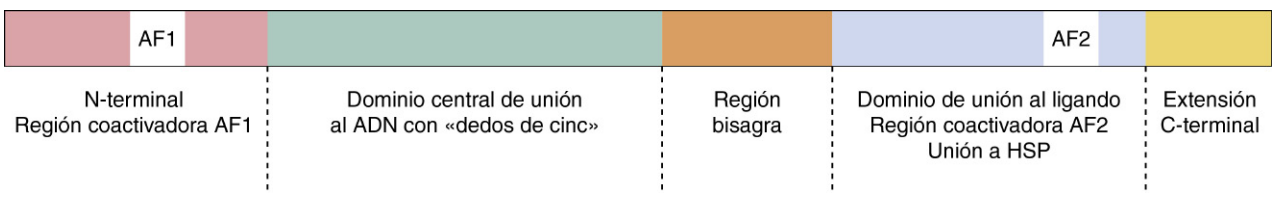


Fig. 3.19 Esquema de un receptor nuclear. El dominio N-terminal, heterogéneo, alberga el sitio AF1 (función de activación 1). Este se une a factores de transcripción específicos de célula que modifican las propiedades del receptor. El dominio central, muy conservado, contiene dos «dedos de cinc»: ricos en lazos de cisteína (o de cisteína-histidina) en la cadena de aminoácidos mantenidos en una conformación determinada por iones de cinc que son responsables del reconocimiento y la unión al ADN. La flexible región bisagra de la molécula permite que el receptor forme dímeros con otros NR, y el dominio C-terminal, que contiene el módulo de unión al ligando, es específico de cada clase de receptor (v. más detalles en el texto).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

predominantemente en el citoplasma, formando complejos con proteínas del choque térmico y otras, y posiblemente unidos de forma reversible al citoesqueleto u otras estructuras. Tras la difusión (o quizás transporte) al interior de la célula desde la sangre, los ligandos se unen a su NR con alta afinidad. Estos complejos ligando-receptor suelen formar homodímeros y se trasladan al núcleo, donde son capaces de *transactivar* o *transreprimir* diversos genes uniéndose a ERH «positivos» o «negativos». Una vez unido, el NR recluta otras proteínas para formar complejos que promueven la transcripción de múltiples genes. Por ejemplo, se calcula que el GR activado es capaz de regular él solo la transcripción de ~1% del genoma, directa o indirectamente.

Los NR de clase II funcionan de un modo ligeramente distinto. Sus ligandos suelen ser lípidos ya presentes en cierta cuantía dentro de la célula. Este grupo comprende el *receptor activado por el proliferador de peroxisomas* (PPAR), que reconoce ácidos grasos, el *receptor de oxisterol hepático* (LXR), que reconoce y actúa como sensor de colesterol, el *receptor de farnesoide (ácido biliar),* un *receptor xenobiótico* (SXR; en roedores, PXR), que reconoce un gran número de sustancias extrañas, fármacos incluidos, y el *receptor constitutivo de androstano* (CAR), que no solo reconoce el esteroide androstano, sino también ciertos fármacos, como el **fenobarbital** (v. capítulo 45). Sin duda, PXR y CAR son análogos a guardias de seguridad del aeropuerto que avisan al equipo de desactivación de explosivos cuando encuentran equipaje sospechoso. Al detectar moléculas ajenas (xenobióticos) inducen enzimas metabolizadoras de fármacos, como CYP3A (responsable de metabolizar cerca del 60% de todos los fármacos; v. capítulo 9 y di Masi et al., 2009). Los NR de clase II también se unen a algunas prostaglandinas y antiinflamatorios no esteroideos, así como a los antidiabéticos **tiazolidinedionas** (v. capítulo 31) y **fibratos** (v. capítulo 23). A diferencia de los receptores de clase I, estos NR casi siempre funcionan como heterodímeros con el receptor de retinoide X (RXR). Así, pueden formarse dos tipos de heterodímero: un *heterodímero no permisivo,* que solo puede activarse por el propio ligando RXR, y el *heterodímero permisivo,* activado por el propio ácido retinoico o por el ligando de su compañero. Los NR de clase II suelen estar unidos a proteínas correpresoras. Estas se disocian cuando se une el ligando, permitiendo así el reclutamiento de proteínas coactivadoras y, por consiguiente, cambios en la transcripción génica. Tienden a mediar efectos de retroalimentación positiva (p. ej., la ocupación del receptor amplifica un proceso biológico concreto, en vez de inhibirlo).

Los NR de clase III son muy similares a los de clase I en el sentido de que forman homodímeros, pero pueden unirse a los ERH, que no tienen una secuencia repetida invertida. Los NR de clase IV funcionan como monómeros o dímeros, pero solo se unen a un medio sitio del ERH. Muchos de los receptores huérfanos restantes pertenecen a estas dos últimas clases.

Lo expuesto hasta aquí debe contemplarse únicamente como una guía a grandes rasgos sobre la acción de los NR, ya que también se han descubierto muchos otros tipos de interacción. Por ejemplo, algunos receptores inducen acciones no genómicas interaccionando directamente con factores citosólicos, o bien se modifican de forma covalente por fosforilación o mediante interacciones entre proteínas y otros factores de transcripción, de modo que su función se ve alterada (v. Falkenstein et al., 2000). Además, hay datos que demuestran la existencia de distintos receptores de membrana capaces de unirse a algunas hormonas esteroideas, como los estrógenos (v. Walters y Nemere, 2004).

La tabla 3.4 resume las propiedades de algunos NR habituales importantes para los farmacólogos.

Tabla 3.4 Algunos receptores nucleares frecuentes farmacológicamente relevantes

Nombre del receptor	Abreviatura	Ligando	Fármacos	Localización	Unión al ligando	Mecanismo de acción
Tipo I						
Andrógenos	AR	Testosterona	Todos los glucocorticoides (capítulo 33), mineralocorticoides (capítulo 29) y esteroides sexuales (capítulo 35) naturales y sintéticos, junto con sus antagonistas (p. ej., raloxifeno, 4-hidroxi-tamoxifeno y mifepristona)	Citosol	Homodímeros	Translocación al núcleo. Unión a elementos de respuesta a hormonas con dos medio sitios de secuencia invertida
Estrógenos	ERα,β	17β-estradiol				
Glucocorticoides	GRα	Cortisol, corticosterona				
Progesterona	PR	Progesterona				
Mineralocorticoides	MR	Aldosterona				
Tipo II						
Retinoide X	RXR α,β,γ	Ácido 9-*cis*-retinoico	Fármacos retinoides (capítulo 27)	Núcleo	Heterodímeros, a menudo con RXR	Forman complejos con correpresores, que son desplazados tras la unión del ligando, lo que permite la unión de transactivadores
Ácido retinoico	RAR α,β,γ	Vitamina A				
Hormona tiroidea	TR α,β	T3, T4	Hormona tiroidea			
Proliferador de peroxisomas	PPAR α,β,γ,δ	Ácidos grasos, prostaglandinas	Rosiglitazona, pioglitazona			
Androstano constitutivo	CAR	Androstano	Estimulación de la síntesis de CYP y alteración del metabolismo de fármacos			
Pregnano X	PXR	Xenobióticos				

Solo se incluyen ejemplos de las clases I y II.

Receptores nucleares

- Familia de 48 receptores solubles que detectan señales lipídicas y hormonales, y que modulan la transcripción génica.
- Sus ligandos son múltiples y variados, incluidos fármacos y hormonas esteroideos, hormonas tiroideas, vitaminas A y D, algunos lípidos y xenobióticos.
- Dos clases principales:
  - Los NR de clase I están en el citoplasma, forman homodímeros en presencia de su ligando y migran hacia el núcleo. Sus ligandos son fundamentalmente de naturaleza endocrina (p. ej., hormonas esteroideas).
  - Los NR de clase II tienen expresión constitutiva en el núcleo y forman heterodímeros con el receptor X de retinoides. Por lo general, sus ligandos son de naturaleza lipídica (p. ej., los ácidos grasos).
- Los complejos receptor-ligando desencadenan modificaciones en la transcripción génica al unirse a promotores génicos sensibles a hormonas, y reclutar factores coactivadores o correpresores.
- Esta familia de receptores es la diana de cerca del 10% de los fármacos, y las enzimas que regula afectan a la farmacocinética de aproximadamente el 60% de todos los fármacos.

CANALES IÓNICOS COMO DIANAS FARMACOLÓGICAS

Ya hemos comentado que los canales iónicos controlados por ligandos representan uno de los cuatro tipos fundamentales de receptores farmacológicos. Existen muchos otros tipos de canales iónicos que constituyen dianas farmacológicas importantes, aunque generalmente no se clasifican como «receptores», ya que no son las dianas inmediatas de neurotransmisores rápidos, pero los fármacos sí actúan sobre ellos, modificando su capacidad de abrirse y cerrarse.[12]

A continuación analizaremos la estructura molecular y el funcionamiento de los canales iónicos; en el capítulo 4 describiremos su papel como reguladores de las funciones celulares.

Los iones no pueden atravesar la bicapa lipídica de la membrana celular y únicamente pueden pasar con la ayuda de proteínas transmembrana en forma de canales o transportadores. El concepto de canales iónicos surgió en los años cincuenta y se basó en estudios electrofisiológicos sobre los mecanismos de la excitación (v. capítulo 4). La electrofisiología de las membranas, sobre todo con la *técnica de fijación de voltaje* sigue siendo una herramienta esencial para el estudio de las propiedades fisiológicas y farmacológicas de los canales iónicos. Desde mediados de los años ochenta, después de que Numa clonara en Japón canales iónicos por primera vez, se ha aprendido mucho sobre la estructura y el funcionamiento de estas moléculas tan complejas. Los registros de *patch-clamp*, que permiten estudiar en tiempo real el comportamiento individual de los canales, han sido muy útiles para distinguir los canales en función de sus características de conductancia y de mecanismos de compuerta. Los trabajos de Hille (2001), Ashcroft (2000) y Catterall (2000) aportan más información al respecto.

Los canales iónicos están constituidos por moléculas proteicas que forman poros rellenos de agua que abarcan todo el espesor de la membrana y pueden abrirse o cerrarse. La velocidad y la dirección del movimiento iónico a través del poro dependen del gradiente electroquímico para el ión en cuestión, que depende a su vez de la concentración del mismo a uno y otro lado de la membrana, así como del potencial de membrana. Los canales iónicos se caracterizan por:

- Su selectividad por determinados iones, que depende del tamaño del poro y las características de su revestimiento.
- Sus propiedades de compuerta (es decir, los mecanismos que controlan la transición entre los estados abierto y cerrado del canal).
- Su arquitectura molecular.

SELECTIVIDAD IÓNICA

Generalmente, los canales muestran selectividad por cationes o aniones. Los canales catiónicos pueden ser selectivos para Na^+, Ca^{2+} o K^+ o no ser selectivos y dejar pasar los tres iones. Los canales aniónicos son fundamentalmente permeables a Cl^-, aunque también existen otros tipos. En el capítulo 4 analizamos los efectos moduladores de los canales iónicos sobre las funciones celulares.

MECANISMOS DE COMPUERTA

CANALES CONTROLADOS POR VOLTAJE

Estos canales se abren cuando la membrana se despolariza.[13] Constituyen un grupo muy importante, ya que son la base del mecanismo de excitabilidad de las membranas (v. capítulo 4). Los más importantes de este grupo son los canales selectivos para sodio, potasio o calcio.

Habitualmente, la apertura (activación) del canal inducida por la despolarización de la membrana dura poco tiempo, aunque se mantenga la despolarización. Esto se debe en algunos casos a que, tras la activación inicial de los canales, aparece un proceso más lento de inactivación.

En el capítulo 4 explicamos el papel que desempeñan los canales controlados por el voltaje en la producción de los potenciales de acción y en el control de otras funciones celulares.

CANALES CONTROLADOS POR LIGANDOS

Estos canales (v. fig. 3.5) se activan mediante la unión de un ligando químico a un sitio de la molécula del canal. Los neurotransmisores rápidos, como glutamato, acetilcolina, GABA, 5-hidroxitriptamina y ATP (v. capítulos 13, 16 y 38), actúan de esta manera, uniéndose a sitios en el exterior de la membrana. Además, existen canales iónicos controlados por ligando que no responden a neurotransmisores, sino a variaciones en la composición del medio. Por ejemplo, el canal TRPV1 de los nervios sensitivos media el efecto doloroso de la capsaicina (componente del pimiento chile) al responder a los protones extracelulares cuando desciende el pH tisular, como sucede en el tejido inflamado; este canal también responde a estímulos físicos, como el calor (v. capítulo 42).

[12]En realidad, la distinción entre canales iónicos controlados por ligandos y otros canales iónicos es más bien arbitraria. Al agrupar los canales controlados por ligandos con otros tipos de receptores en este libro estamos respetando la tradición histórica establecida por Langley y otros autores, que definieron inicialmente los receptores basándose en la acción de la acetilcolina en la unión neuromuscular. Los avances en el campo de la biología molecular pueden obligarnos a reconsiderar esta cuestión semántica en el futuro, pero por el momento no haremos apología para defender la tradición farmacológica.

[13]Como toda regla, esta también presenta su excepción. Los miembros de la familia HCN de canales de potasio, presentes en neuronas y células de músculo cardíaco, se activan con la hiperpolarización.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Algunos canales controlados por ligandos de la membrana plasmática responden a señales intracelulares en vez de extracelulares; los más importantes son:

- Canales de potasio activados por calcio, presentes en la mayoría de las células, cuya apertura hiperpolariza la célula y está desencadenada por el aumento de la $[Ca^{2+}]_i$.
- Canales de cloruro activados por calcio, ampliamente expresados en células excitables y no excitables; participan en diversos procesos, como secreción epitelial de electrólitos y agua, transducción sensitiva, regulación de la excitabilidad neuronal y cardíaca, y regulación del tono vascular.
- Los canales de potasio sensibles a ATP, que se abren cuando desciende la concentración intracelular de ATP debido a que la célula se queda sin nutrientes; estos canales, que son bastante diferentes de los que median los efectos excitadores del ATP extracelular, se pueden encontrar en muchas células nerviosas y musculares y también en las células que secretan insulina (v. capítulo 31), donde forman parte del mecanismo que relaciona la secreción de insulina con la glucemia.

Otros ejemplos de canales de membrana celular controlados por ligandos intracelulares son los canales de potasio sensibles al ácido araquidónico y los canales de calcio sensibles a DAG, cuyas funciones no se conocen suficientemente.

CANALES LIBERADORES DE CALCIO

Los principales, receptores de IP_3 o de **rianodina** (v. capítulo 4), son una clase especial de canales de calcio controlados por ligando presentes en el retículo endoplásmico o sarcoplásmico en vez de en la membrana plasmática, y controlan la liberación de Ca^{2+} de los depósitos intracelulares. Este ión también puede ser liberado de los depósitos lisosómicos por el dinucleótido fosfato de ácido nicotínico y adenina activando canales de calcio con dos dominios de poro.

CANALES DE CALCIO REGULADOS POR LAS RESERVAS

Cuando se agotan las reservas intracelulares de Ca^{2+}, los canales regulados por las reservas (CRR) de la membrana plasmática se abren para permitir que entre Ca^{2+}. El mecanismo por medio del cual se producen estos vínculos implica la interacción de una proteína sensora de Ca^{2+} en la membrana del retículo endoplásmico con un canal de Ca^{2+} en la membrana plasmática (v. Potier y Trebak, 2008). En respuesta a los GPCR que desencadenan la liberación de Ca^{2+}, la apertura de estos canales permite que la concentración de Ca^{2+} citosólico libre, $[Ca^{2+}]_i$, permanezca elevada incluso cuando las reservas intracelulares son pequeñas, y también constituye una vía de reposición de las reservas (v. capítulo 4).

ARQUITECTURA MOLECULAR DE LOS CANALES IÓNICOS

▼Los canales iónicos son moléculas grandes y elaboradas. Los detalles de sus características estructurales se han ido conociendo conforme se han ido descubriendo su secuencia y estructura desde mediados de los años ochenta, cuando se clonó el primer canal de sodio controlado por voltaje. La figura 3.20 muestra los subtipos estructurales principales. Todos están compuestos por varios dominios (con frecuencia, cuatro), similares o idénticos entre sí, organizados como oligómeros de varias subunidades o en forma de una gran proteína.

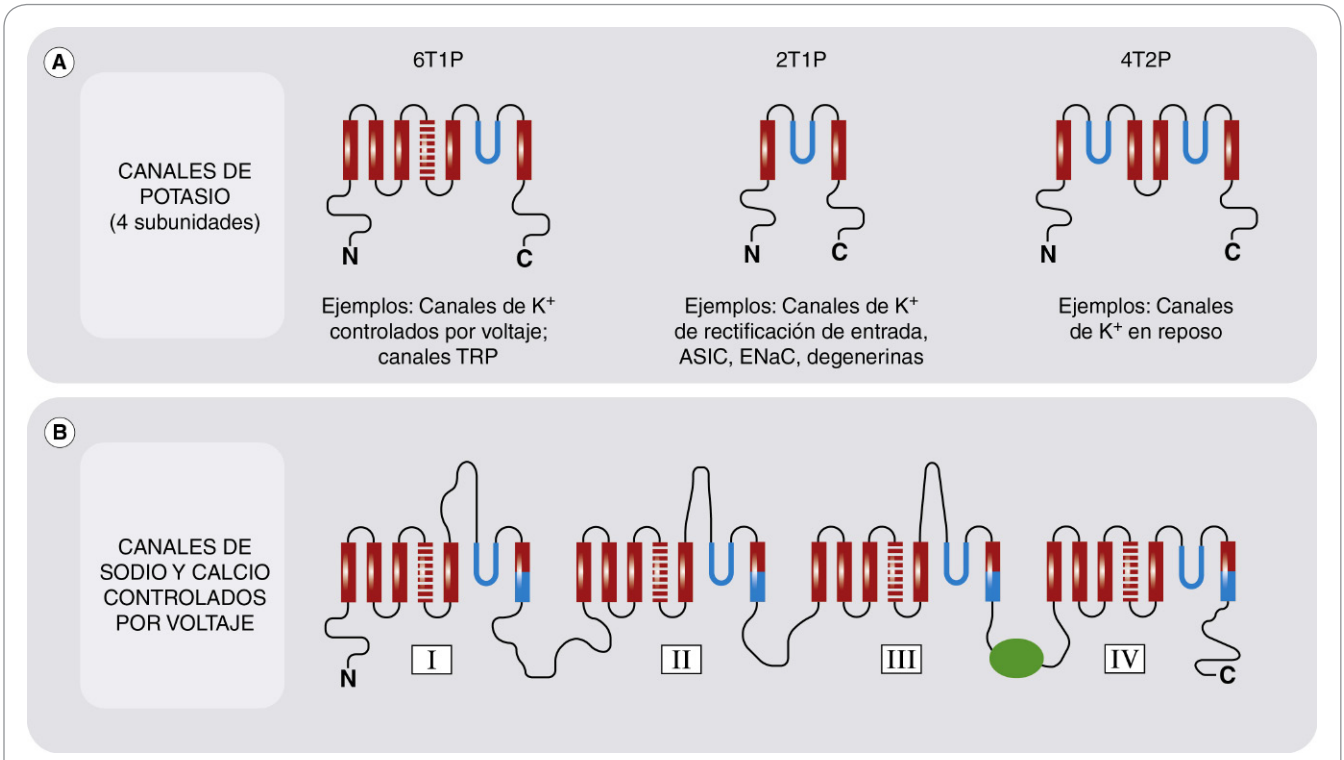


Fig. 3.20 Arquitectura molecular de los canales iónicos. Los rectángulos rojos y azules representan hélices α transmembrana. Las horquillas azules son dominios de lazo de poro (P), presentes en muchos canales; los rectángulos azules son las regiones de las hélices α transmembrana que forman parte de los poros. Los rectángulos a franjas representan las regiones sensibles al voltaje en los canales controlados por voltaje. El símbolo verde representa la partícula inactivadora de los canales de sodio controlados por voltaje. La nomenclatura de los canales de potasio se basa en el número de hélices transmembrana (T) y lazos formadores de poro (P) de cada subunidad. El capítulo 4 ofrece información adicional acerca de los canales iónicos. ASIC, canal iónico sensible a ácidos; ENaC, canal de sodio epitelial; TRP, *transient receptor potential*.

Cada subunidad o dominio contiene un grupo de dos a seis hélices que atraviesan la membrana.

Los canales controlados por voltaje incluyen generalmente una hélice transmembranosa que contiene una gran cantidad de aminoácidos básicos (es decir, de carga positiva). Cuando la membrana se despolariza, de manera que el interior celular se torna menos negativo, esta región (el detector de voltaje) se desplaza ligeramente hacia la superficie externa de la membrana y el canal se abre (v. Bezanilla, 2008). Muchos canales activados por voltaje se *inactivan* también cuando uno de los dominios intracelulares se mueve de tal manera que bloquea el canal desde dentro. Los canales de sodio y calcio controlados por voltaje tienen la particularidad de que la estructura completa con cuatro dominios de seis hélices cada uno está formada por una única molécula proteica de gran tamaño, cuyos dominios están interconectados por lazos intracelulares de longitud variable. Los canales de potasio constituyen el grupo más numeroso y heterogéneo.[14] Los canales de potasio controlados por voltaje se parecen a los de sodio, con la salvedad de que están formados por cuatro subunidades en lugar de una sola cadena alargada. Los canales de potasio conocidos como «canales de rectificación de entrada» debido a sus propiedades biofísicas, presentan una estructura con dos hélices transmembrana y un dominio de poro que se muestra en la figura 3.20A, mientras que otros son clasificados como canales con dominios de dos poros, ya que cada subunidad contiene dos lazos P.

Las diferentes variantes arquitectónicas que se aprecian en la figura 3.20 apenas son un vago reflejo de la gran diversidad molecular de los canales iónicos. En todos los casos existen distintas variantes moleculares de cada una de las subunidades, que pueden unirse en diferentes combinaciones para formar canales funcionales *hetero-oligómeros* (ya que se diferencian de los *homo-oligómeros,* constituidos por subunidades idénticas). Por otra parte, las estructuras que forman los canales y que describimos aquí suelen asociarse a otras proteínas de la membrana, que influyen significativamente en sus propiedades funcionales. Por ejemplo, el canal de potasio controlado por ATP puede asociarse al *receptor de sulfonilurea* (SUR); son varios los fármacos (como los antidiabéticos del grupo de las sulfonilureas; v. capítulo 31) que regulan los canales mediante esta asociación. Cada vez se conoce mejor la relación existente entre la estructura molecular y la función de los canales iónicos, si bien aún solo tenemos un conocimiento muy fragmentario de las funciones fisiológicas de muchos de estos canales. Numerosos fármacos importantes actúan modificando la función de los canales, ya sea de forma directa o indirecta.

FARMACOLOGÍA DE LOS CANALES IÓNICOS

▼Muchos de los fármacos y mediadores fisiológicos que describimos en este libro ejercen sus efectos al modificar el comportamiento de los canales iónicos. Aquí esbozaremos los mecanismos generales tomando como ejemplo la farmacología de los canales de sodio controlados por voltaje (fig. 3.21). Es probable que la farmacología de los canales iónicos constituya una fuente muy fértil de nuevos fármacos.

Son varios los factores que modulan los mecanismos de compuerta y la permeabilidad de los canales iónicos controlados por ligandos y por voltaje:

- *Ligandos que se unen directamente a diferentes sitios de la proteína del canal.* Comprenden varios fármacos y toxinas que actúan de diferentes maneras, por ejemplo, bloqueando el canal o alterando el proceso de compuerta, facilitando o inhibiendo de ese modo la apertura del canal.
- *Mediadores y fármacos que actúan indirectamente, sobre todo mediante la activación de GPCR.* Estos últimos ejercen sus efectos al modificar fundamentalmente el estado de fosforilación de determinados aminoácidos localizados en la región intracelular de la proteína del canal. Como hemos explicado anteriormente, esta modulación implica la síntesis de segundos mensajeros que activan proteína cinasas. Pueden facilitar o inhibir la apertura del canal, dependiendo de los residuos que se fosforilen. Fármacos como agonistas β-adrenérgicos (capítulo 14) influyen de este modo en el funcionamiento de los canales de calcio y potasio, lo que genera una gran variedad de efectos celulares.

[14]El genoma del ser humano contiene más de 70 subtipos diferentes de canales de potasio –podría ser una pesadilla o bien una excelente oportunidad para un farmacólogo, dependiendo de su punto de vista.

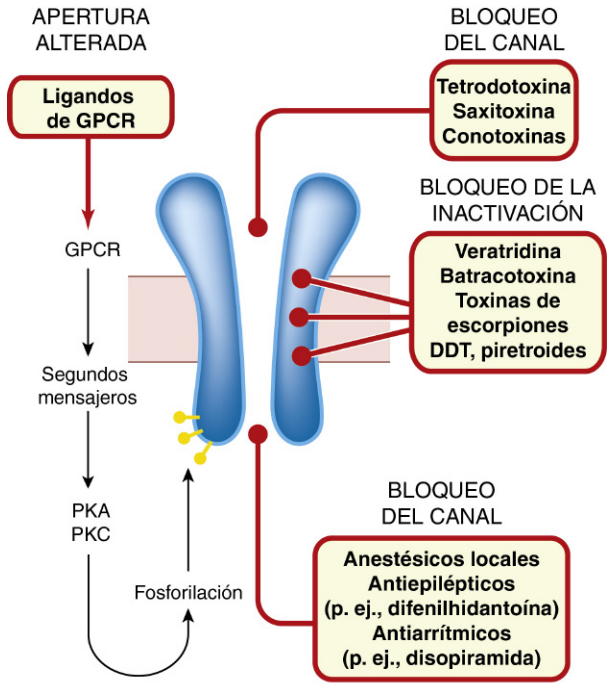


Fig. 3.21 Dominios de unión a los fármacos de los canales de sodio controlados por voltaje (v. capítulo 43). La multiplicidad de lugares de unión y de efectos parece característica de muchos canales iónicos. DDT, diclorodifeniltricloroetano (dicofano, un insecticida muy conocido); GPCR, receptor acoplado a proteínas G; PKA, proteína cinasa A; PKC, proteína cinasa C.

- *Señales intracelulares, especialmente Ca^{2+} y nucleótidos como ATP y GTP* (v. capítulo 4). Muchos canales iónicos poseen regiones de unión para estos mediadores intracelulares. El aumento de la $[Ca^{2+}]_i$ abre determinados tipos de canales de potasio y cloro e inactiva los canales de calcio controlados por voltaje. Como explicamos en el capítulo 4, la propia $[Ca^{2+}]_i$ se ve afectada por el funcionamiento de los canales iónicos y los GPCR. Los fármacos del grupo de las sulfonilureas (v. capítulo 31) actúan selectivamente sobre los canales de potasio controlados por ATP.

En la figura 3.21 se resumen las zonas y los mecanismos más importantes por los que los fármacos actúan sobre los canales de sodio controlados por el voltaje, un ejemplo típico de este tipo de dianas farmacológicas.

CONTROL DE LA EXPRESIÓN DE LOS RECEPTORES

Las proteínas que actúan como receptores son sintetizadas por las células que las expresan y el grado de expresión se controla a su vez por acontecimientos mediados por receptores, a través de las vías ya comentadas. No podemos seguir considerando los receptores como los elementos fijos de los sistemas de control celulares, que responden a las variaciones en la concentración de ligandos e inician cambios mediante las vías de transducción de señales: ellos también están sujetos a regulación. La regulación a corto plazo de la función de los receptores suele depender de la *desensibilización,* como hemos explicado anteriormente. La regulación a largo plazo depende de *un aumento o una reducción de la expresión de los receptores*. Como ejemplos de este tipo de control cabe citar la proliferación de distintos receptores postsinápticos tras una denervación (v. capítulo 12), el incremento de diversos GPCR y receptores de citocinas en respuesta a la inflamación

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

(v. capítulo 17) y la inducción de receptores de factores de crecimiento por parte de determinados virus tumorales (v. capítulo 5). El tratamiento farmacológico prolongado induce casi siempre respuestas adaptativas, que en el caso particular de los fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central pueden limitar su eficacia, como sucede en la tolerancia a los opioides (v. capítulo 42), o bien son precisamente la base de su eficacia terapéutica, en cuyo caso el efecto terapéutico se inicia muy lentamente (p. ej., fármacos antidepresivos; v. capítulo 47). Aunque todavía no se conocen bien los detalles, es muy probable que como consecuencia de la acción inmediata del fármaco se produzcan cambios en la expresión de los receptores; un tipo de «farmacología secundaria» cuya importancia solo estamos empezando a comprender. Estos mismos principios pueden aplicarse a las dianas farmacológicas sin actividad de receptor (canales iónicos, enzimas, transportadores, etc.), en los que un tratamiento prolongado puede provocar modificaciones adaptativas de su expresión y función, lo que puede dar lugar, por ejemplo, al desarrollo de resistencia ante algunos fármacos antineoplásicos (capítulo 56).

RECEPTORES Y ENFERMEDAD

Nuestro conocimiento cada vez mayor del funcionamiento de los receptores a nivel molecular ha revelado que existen determinados estados patológicos relacionados directamente con disfunciones de receptores. Los principales mecanismos que intervienen son:

- Autoanticuerpos contra las proteínas receptoras.
- Mutaciones de genes que codifican receptores, canales iónicos y proteínas involucrados en la transducción de señales.

Un ejemplo del primero es la *miastenia gravis* (v. capítulo 13), un trastorno de la placa neuromuscular provocado por autoanticuerpos que inactivan los receptores nicotínicos de acetilcolina. Los autoanticuerpos pueden imitar los efectos de los agonistas, como en la hipersecreción tiroidea debida a una activación de los receptores de **tirotropina.** Se han descubierto autoanticuerpos en pacientes con hipertensión arterial grave (contra receptores α-adrenérgicos), miocardiopatías (contra receptores β-adrenérgicos) y determinadas formas de epilepsia y trastornos neurodegenerativos (contra receptores de glutamato).

Algunas enfermedades obedecen a mutaciones hereditarias en genes que codifican GPCR (v. Spiegel y Weinstein, 2004; Thompson et al., 2005). Las mutaciones en los receptores de **vasopresina** y **corticotropina** (v. capítulos 29 y 33) pueden provocar resistencia a estas hormonas. Las mutaciones en los receptores pueden activar los mecanismos efectores en ausencia de un agonista. Uno de ellos afecta al receptor de tirotropina y produce una hipersecreción de hormona tiroidea; otro afecta al receptor de lutropina y ocasiona pubertad precoz. En los seres humanos son frecuentes los polimorfismos de los receptores adrenérgicos y estudios recientes indican que determinadas mutaciones del receptor β_2-adrenérgico guardan relación con una merma de la eficacia de los agonistas del receptor β-adrenérgico en el tratamiento del asma, aunque no produzcan directamente esta enfermedad (capítulo 28), así como con un pronóstico más desfavorable en los pacientes con insuficiencia cardíaca (capítulo 21). Las mutaciones de las proteínas G también originan enfermedades (v. Spiegel y Weinstein, 2004). Por ejemplo, las mutaciones de una subunidad Gα determinada provocan una forma de *hipoparatiroidismo,* mientras que las de una subunidad Gβ dan lugar a hipertensión arterial. Muchas neoplasias malignas se asocian a mutaciones en los genes que codifican receptores de factores de crecimiento, cinasas y otras proteínas implicadas en la transducción de señales (v. capítulo 5).

Las mutaciones en canales iónicos controlados por ligandos ($GABA_A$ y nicotínico) y otros canales iónicos (Na^+ y K^+) que alteren su función dan lugar a algunas formas de epilepsia idiopática (v. capítulo 45 y Guerrini et al., 2003).

La investigación sobre los polimorfismos genéticos que afectan a receptores, moléculas señal, canales iónicos y enzimas efectoras continúa a un ritmo muy rápido, y cabe esperar que el futuro inmediato nos proporcione conocimientos más precisos sobre la variabilidad entre personas respecto a su propensión a la enfermedad y a su respuesta terapéutica a los fármacos (v. capítulo 57).

BIBLIOGRAFÍA Y LECTURAS RECOMENDADAS

Bibliografía general

IUPHAR/BPS. Guide to Pharmacology. www.guidetopharmacology.org/.(*Comprehensive catalogue of molecular and pharmacological properties of known receptor and ion channels - also transporters and some enzymes involved in signal transduction*).

Nelson, N., 1998. The family of Na^+/Cl^- neurotransmitter transporters. J. Neurochem. 71, 1785-1803. (*Review article describing the molecular characteristics of the different families of neurotransporters*)

Canales iónicos

Ashcroft, F.M., 2000. Ion Channels and Disease. Academic Press, London. (*A useful textbook covering all aspects of ion channel physiology and its relevance to disease, with a lot of pharmacological information for good measure*)

Bezanilla, F., 2008. How membrane proteins sense voltage. Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 9, 323-332. (*Review of recent studies of how membrane proteins respond to changes in transmembrane potential*)

Catterall, W.A., 2000. From ionic currents to molecular mechanisms: the structure and function of voltage-gated sodium channels. Neuron 26, 13-25. (*General review of sodium channel structure, function and pharmacology*)

Colquhoun, D., 2006. Agonist-activated ion channels. Br. J. Pharmacol. 147, S17-S26. (*Review article discussing the relationship between agonist binding and channel opening*)

Gay, E.A., Yakel, J.L., 2007. Gating of nicotinic ACh receptors: new insights into structural transitions triggered by agonist binding that induce channel opening. J. Physiol. 548, 727-733.

Guerrini, R., Casari, G., Marini, C., 2003. The genetic and molecular basis of epilepsy. Trends Mol. Med., 300-306.

Halliwell, R.F., 2007. A short history of the rise of the molecular pharmacology of ionotropic drug receptors. Trends Pharmacol. Sci. 28, 214-219. (*Good account of the main discoveries in this active field*)

Hille, B., 2001. Ionic Channels of Excitable Membranes. Sinauer Associates, Sunderland. (*A clear and detailed account of the basic principles of ion channels, with emphasis on their biophysical properties*)

Miyazawa, A., Fujiyoshi, Y., Unwin, N., 2003. Structure and gating mechanism of the acetylcholine receptor pore. Nature 423, 949-955. (*Description of how the channel is opened by agonists, based on high-resolution crystallography*)

North, R.A., 2002. Molecular physiology of P2X receptors. Physiol. Rev. 82, 1013-1067. (*Encyclopedic review of P2X receptor structure and function*)

Potier, M., Trebak, M., 2008. New developments in the signaling mechanisms of the store-operated calcium entry pathway. Pflugers Arch. 457, 405-415. (*Recent clarification of an old enigma*)

Receptores acoplados a proteínas G

AbdAlla, S., Lother, H., El Massiery, A., Quitterer, U., 2001. Increased AT_1 receptor heterodimers in preeclampsia mediate enhanced angiotensin II responsiveness. Nat. Med. 7, 1003-1009. (*The first instance of disturbed GPCR heterodimerisation in relation to human disease*)

Audet, M., Bouvier, M., 2012. Restructuring G protein-coupled receptor activation. Cell 151, 14-23. (*Review of recent developments related to G protein-coupled receptor crystallisation*)

Bockenhauer, S., Yao, X.J., Kobilka, B.K., Moerner, W.E., 2011. Conformational dynamics of single G protein-coupled receptors in solution. J. Phys. Chem. B 115, 13328-13338.

Conigrave, A.D., Quinn, S.J., Brown, E.M., 2000. Cooperative multi-modal sensing and therapeutic implications of the extracellular

Ca^{2+}-sensing receptor. Trends Pharmacol. Sci. 21, 401-407. (*Short account of the Ca^{2+}-sensing receptor, an anomalous type of GPCR*)
Costa, T., Cotecchia, S., 2005. Historical review: negative efficacy and the constitutive activity of G protein-coupled receptors. Trends Pharmacol. Sci. 26, 618-624. (*A clear and thoughtful review of ideas relating to constitutive receptor activation and inverse agonists*)
Ferguson, S.S.G., 2001. Evolving concepts in G protein-coupled receptor endocytosis: the role in receptor desensitization and signaling. Pharmacol. Rev. 53, 1-24. (*Detailed account of the role of phosphorylation of receptors in fast and slow desensitisation mechanisms*)
Fredriksson, R., Schiöth, H.B., 2005. The repertoire of G protein-coupled receptors in fully sequenced genomes. Mol. Pharmacol. 67, 1414-1425. (*Estimation of the number of GPCR genes in different species - nearly 500 more in mouse than in human!*)
Hill, S.J., 2006. G protein-coupled receptors: past, present and future. Br. J. Pharmacol. 147 (Suppl.), 27-37. (*Good introductory review*)
Kelly, E., Bailey, C.P., Henderson, G., 2008. Agonist-selective mechanisms of GPCR desensitization. Br. J. Pharmacol. 153 (Suppl. 1), S379-S388. (*Short review of main mechanisms of GPCR desensitisation*)
Liu, F., Wan, Q., Pristupa, Z., et al., 2000. Direct protein-protein coupling enables cross-talk between dopamine D_5 and γ-aminobutyric acid A receptors. Nature 403, 274-280. (*The first demonstration of direct coupling of a GPCR with an ion channel. Look, no G protein!*)
Lohse, M.J., Hein, P., Hoffmann, C., et al., 2008. Kinetics of G protein-coupled receptor signals in intact cells. Br. J. Pharmacol. 153 (Suppl. 1), S125-S132. (*Describes the use of fluorescence methods to measure GPCR signalling events in real time - an important step forward*)
Milligan, G., Kostenis, E., 2006. Heterotrimeric G proteins: a short history. Br. J. Pharmacol. 147 (Suppl.), 46-55.
Offermanns, S., 2003. G proteins as transducers in transmembrane signalling. Prog. Biophys. Mol. Biol. 83, 101-130. (*Detailed review of G protein subtypes and their function in signal transduction*)
Oldham, W.M., Hamm, H.E., 2008. Heterotrimeric G protein activation by G protein-coupled receptors. Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 9, 60-71. (*Useful review of the current state of knowledge about the structure and function of G proteins*)
Pierce, K.L., Lefkowitz, R.J., 2001. Classical and new roles of β-arrestins in the regulation of G protein-coupled receptors. Nature Rev. Neurosci. 2, 727-733. (*Good review of non-G protein-mediated signalling of GPCRs through arrestin*)
Prinster, S.C., Hague, C., Hall, R.A., 2005. Heterodimerization of G protein-coupled receptors: specificity and functional significance. Pharmacol. Rev. 57, 289-298. (*Good short review of what the unexpected finding of GPCR dimerisation may signify*)
Ramachandran, R.M.D., Hollenberg, M.D., 2008. Proteinases and signalling: pathophysiological and therapeutic implications via PARs and more. Br. J. Pharmacol. 153 (Suppl. 1), S263-S282. (*Useful short review of PAR mechanisms and relevance to disease states*)
Sexton, P.M., Poyner, D.R., Simms, J., Christopoulos, A., Hay, D.L., 2012. RAMPs as drug targets. Adv. Exp. Med. Biol. 744, 61-74.
Simonds, W.F., 1999. G protein regulation of adenylate cyclase. Trends Pharmacol. Sci. 20, 66-72. (*Review of mechanisms by which G proteins affect adenylyl cyclase at the level of molecular structure*)
Spiegel, A.M., Weinstein, L.S., 2004. Inherited diseases involving G proteins and G protein-coupled receptors. Annu. Rev. Med. 55, 27-39. (*Short review article*)
Thompson, M.D., Burnham, W.M., Cole, D.E.C., 2005. The G protein coupled receptors: pharmacogenetics and disease. Crit. Rev. Clin. Lab. Sci. 42, 311-389. (*Extensive review with many examples of GPCR polymorphisms associated with disease*)
Weis, W.I., Kobilka, B.K., 2008. Structural insights into G protein-coupled receptor activation. Curr. Opin. Struct. Biol. 18, 734-740.
Xie, G.-X., Palmer, P.P., 2007. How regulators of G protein signalling achieve selective regulation. J. Mol. Biol. 366, 349-365. (*General review about RGS proteins and how they work*)

Transducción de señales

Avruch, J., 2007. MAP kinase pathways: the first twenty years. Biochim. Biophys. Acta. 1773, 1150-1160. (*Short general review. One of a series of articles on MAP kinases in this issue*)
Bishop, A.L., Hall, R.A., 2000. Rho-GTPases and their effector proteins. Biochem. J. 348, 241-255. (*General review article on the Rho/Rho kinase system and the various pathways and functions that it controls*)
Brzostowski, J.A., Kimmel, A.R., 2001. Signaling at zero G: G protein-independent functions for 7TM receptors. Trends Biochem. Sci. 26, 291-297. (*Review of evidence for GPCR signalling that does not involve G proteins, thus conflicting with the orthodox dogma*)
Nahorski, S.R., 2006. Pharmacology of intracellular signalling pathways. Br. J. Pharmacol. 147 (Suppl.), 38-45. (*Useful short review*)
Vanhaesebroeck, B., Leevers, S.J., Panayotou, G., Waterfield, M.D., 1997. Phosphoinositide 3-kinases: a conserved family of signal transducers. Trends Biochem. Sci. 22, 267-272. (*Review by the group that discovered PI-3 kinases, summarising the multiple roles of this signal transduction mechanism - much expanded since 1997*)

Receptores ligados a cinasas

Cohen, P., 2002. Protein kinases - the major drug targets of the twenty-first century. Nat. Rev. Drug Discov. 1, 309-315. (*General review on pharmacological aspects of protein kinases*)
Cook, D.N., Pisetsky, D.S., Schwartz, D.A., 2004. Toll-like receptors in the pathogenesis of human disease. Nat. Immunol. 5, 975-979. (*Review emphasising the role of this class of receptor tyrosine kinases in many human disease states*)
Delcourt, N., Bockaert, J., Marin, P., 2007. GPCR-jacking: from a new route in RTK signalling to a new concept in GPCR activation. Trends Pharmacol. Sci. 28, 602-607. (*Gives examples of 'cross-talk' between GPCR and RTK signalling pathways*)
Hubbard, S.R., Miller, W.T., 2007. Receptor tyrosine kinases: mechanisms of activation and signaling. Curr. Opin. Cell Biol. 19, 117-123. (*Reviews recent structural results showing mechanism of RTK dimerisation and signalling*)
Ihle, J.N., 1995. Cytokine receptor signalling. Nature 377, 591-594.
Jin, J., Pawson, T., 2012. Modular evolution of phosphorylation-based signalling systems. Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol Sci. 367, 2540-2555. (*Informative review on receptor kinase signalling*)
Karin, M., Yamamoto, Y., Wang, M., 2004. The IKK-NFκB system: a treasure trove for drug development. Nat. Rev. Drug Discov. 3, 17-26. (*Describes the transcription factor NFκB, which plays a key role in inflammation, and its control by kinase cascades*)

Receptores nucleares

Bourguet, W., Germain, P., Gronemeyer, H., 2000. Nuclear receptor ligand-binding domains: three-dimensional structures, molecular interactions and pharmacological implications. Trends Pharmacol. Sci. 21, 381-388. (*Accessible review concentrating on distinction between agonist and antagonist effects at the molecular level*)
Burris, T.P., Solt, L.A., Wang, Y., et al., 2012. Nuclear receptors and their selective pharmacologic modulators. Pharmacol. Rev. 65, 710-778. (*A very comprehensive account of the action of drugs at nuclear receptors. Not light reading, but worthwhile if you are interested*)
Falkenstein, E., Tillmann, H.C., Christ, M., Feuring, M., Wehling, M., 2000. Multiple actions of steroid hormones - a focus on rapid non-genomic effects. Pharm. Rev. 52, 513-553. (*Comprehensive review article describing the non-classical effects of steroids*)
Germain, P., Staels, B., Dacquet, C., Spedding, M., Laudet, V., 2006. Overview of nomenclature of nuclear receptors. Pharmacol. Rev. 58, 685-704. (*Comprehensive and authoritative review that deals with receptor biology as well as nomenclature. Recommended*)
Kersten, S., Desvergne, B., Wahli, W., 2000. Roles of PPARs in health and disease. Nature 405, 421-424. (*General review of an important class of nuclear receptors*)
di Masi, A., De Marinis, E., Ascenzi, P., Marino, M., 2009. Nuclear receptors CAR and PXR: molecular, functional, and biomedical aspects. Mol. Aspects Med. 30, 297-343. (*A very comprehensive account of the role played by these nuclear receptors in xenobiotic metabolism but also contains some useful general background information on the receptor family*)
Murphy, G.J., Holder, J.C., 2000. PPAR-γ agonists: therapeutic role in diabetes, inflammation and cancer. Trends Pharmacol. Sci. 21, 469-474. (*Account of the emerging importance of nuclear receptors of the PPAR family as therapeutic targets*)
Santos, G.M., Fairall, L., Schwabe, J.W.R., 2011. Negative regulation by nuclear receptors: a plethora of mechanisms. Trends Endocrinol. Metab. 22, 87-93. (*A very accessible and well written introduction to a very complex subject. Highly recommended*)
Walters, M.R., Nemere, I., 2004. Receptors for steroid hormones: membrane-associated and nuclear forms. Cell. Mol. Life Sci. 61, 2309-2321. (*Good discussion about alternative types of steroid hormone receptors*)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

4 Cómo actúan los fármacos: mecanismos celulares (excitación, contracción y secreción)

RESUMEN

La interacción entre un fármaco y una diana molecular y sus efectos fisiopatológicos, como una variación de la glucemia o la reducción del tamaño de un tumor, conlleva una serie de acontecimientos de tipo celular. Independientemente de su función fisiológica específica, las células suelen emplear un repertorio muy parecido de mecanismos de señalización. En los tres capítulos siguientes se describen los componentes de ese repertorio con una mayor relevancia a la hora de intentar comprender las acciones de los fármacos sobre las células. En el presente capítulo se describen una serie de mecanismos que operan fundamentalmente en un tiempo muy corto (desde unos milisegundos a varias horas), en concreto, excitación, contracción y secreción, responsables de numerosas respuestas fisiológicas; el capítulo 5 se ocupa de los procesos más lentos (en general de días a meses), como la división celular, el crecimiento, la diferenciación y la muerte celular, que determinan la estructura y constitución corporales. En el capítulo 6 se describen los mecanismos de defensa del huésped.

La regulación a corto plazo de la función celular depende esencialmente de los siguientes componentes y mecanismos, que regulan o están regulados por la concentración de Ca^{2+} libre en el citosol, $[Ca^{2+}]_i$:

- **Los canales iónicos y los transportadores de la membrana plasmática.**
- **El almacenamiento y la liberación de Ca^{2+} por los orgánulos celulares.**
- **La regulación dependiente de Ca^{2+} de diversas proteínas funcionales, como enzimas, proteínas contráctiles y proteínas vesiculares.**

Se puede encontrar más información sobre los temas que se abordan en este capítulo en Nestler et al. (2008), Berridge (2012) y Kandel et al. (2013).

Dado que la $[Ca^{2+}]_i$ desempeña un papel tan importante en la función celular, los efectos de una gran variedad de fármacos se deben a las interferencias en uno o varios de esos mecanismos. Si el amor hace girar el mundo de los seres humanos, la $[Ca^{2+}]_i$ hace lo mismo con las células. Los conocimientos sobre los detalles moleculares y celulares son amplios y aquí nos centraremos en los aspectos que nos ayudan a explicar los efectos farmacológicos.

REGULACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES INTRACELULARES DE CALCIO

Desde el famoso accidente del técnico de Sidney Ringer, que demostró que, mediante el uso de agua corriente en lugar de agua destilada para preparar la solución de baño para corazones de rana aislados, estos podían seguir contrayéndose, nadie cuestiona ya el papel del Ca^{2+} como regulador fundamental del funcionamiento celular. Muchos fármacos y mecanismos fisiológicos funcionan directa o indirectamente influyendo en la $[Ca^{2+}]_i$. Aquí consideramos las numerosas formas en las que se regula este ión y más adelante se describen algunas de las maneras en que la $[Ca^{2+}]_i$ controla el funcionamiento celular. En el capítulo 3 presentamos los detalles sobre los componentes moleculares y las dianas farmacológicas, y en capítulos sucesivos se describen los efectos de los fármacos sobre la función fisiológica integrada.

El estudio de la regulación del Ca^{2+} avanzó considerablemente en los años setenta con la aparición de las técnicas de fluorescencia basadas en el uso de la *aecuorina,* una fotoproteína sensible al Ca^{2+}, y de colorantes como *Fura-2,* que permitieron realizar un seguimiento continuo de la $[Ca^{2+}]_i$ libre en las células vivas con una gran resolución espacial y temporal.

En las células en reposo, la mayor parte del Ca^{2+} está secuestrado por los orgánulos, sobre todo por los *retículos endoplásmico* y *sarcoplásmico* (RE y RS) y las mitocondrias, y la $[Ca^{2+}]_i$ libre se mantiene en unos valores muy bajos, del orden de 100 nmol/M. La concentración de Ca^{2+} en el líquido extracelular, $[Ca^{2+}]_e$, es del orden de 2,4 mM, de manera que existe un importante gradiente de concentración que favorece la entrada del Ca^{2+}. La $[Ca^{2+}]_i$ se mantiene muy baja debido a: a) el funcionamiento de los mecanismos de transporte activo que expulsan Ca^{2+} citosólico a través de la membrana plasmática y lo bombean hacia el interior del RE, y b) la permeabilidad normalmente baja de las membranas plasmáticas y RE al Ca^{2+}. En la regulación de la $[Ca^{2+}]_i$ intervienen tres mecanismos fundamentales:

- El control de la entrada de Ca^{2+}.
- El control de la expulsión de Ca^{2+}.
- El intercambio de Ca^{2+} entre el citosol y las reservas intracelulares.

Estos mecanismos se describen con mayor detalle a continuación y se resumen en la figura 4.1 (v. Clapham, 2007; Berridge, 2009).

MECANISMOS DE ENTRADA DEL CALCIO

Existen cuatro vías principales por las que el Ca^{2+} penetra en las células a través de la membrana plasmática:

- Los canales de calcio controlados por el voltaje.
- Los canales de calcio controlados por ligandos.
- Los canales de calcio regulados por las reservas de Ca^{2+} (CRR).
- El intercambio Na^+-Ca^{2+} (puede funcionar en ambas direcciones; v. *Mecanismos de expulsión del calcio,* más adelante).

CANALES DE CALCIO CONTROLADOS POR EL VOLTAJE

Los trabajos pioneros de Hodgkin y Huxley sobre las bases iónicas del potencial de acción nervioso (v. más adelante) demostraron que los factores fundamentales eran las conductancias de Na^+ y K^+ dependientes del voltaje. Posteriormente se comprobó que las células nerviosas y musculares de algunos invertebrados producían potenciales de acción que dependían del Ca^{2+} más que del Na^+ y entonces fue cuando se observó que las células de los vertebrados también poseen canales de calcio activados por el voltaje que pueden hacer que entren en la célula cantidades importantes de Ca^{2+} cuando la membrana está despolarizada. Estos canales controlados por el voltaje son muy selectivos para

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

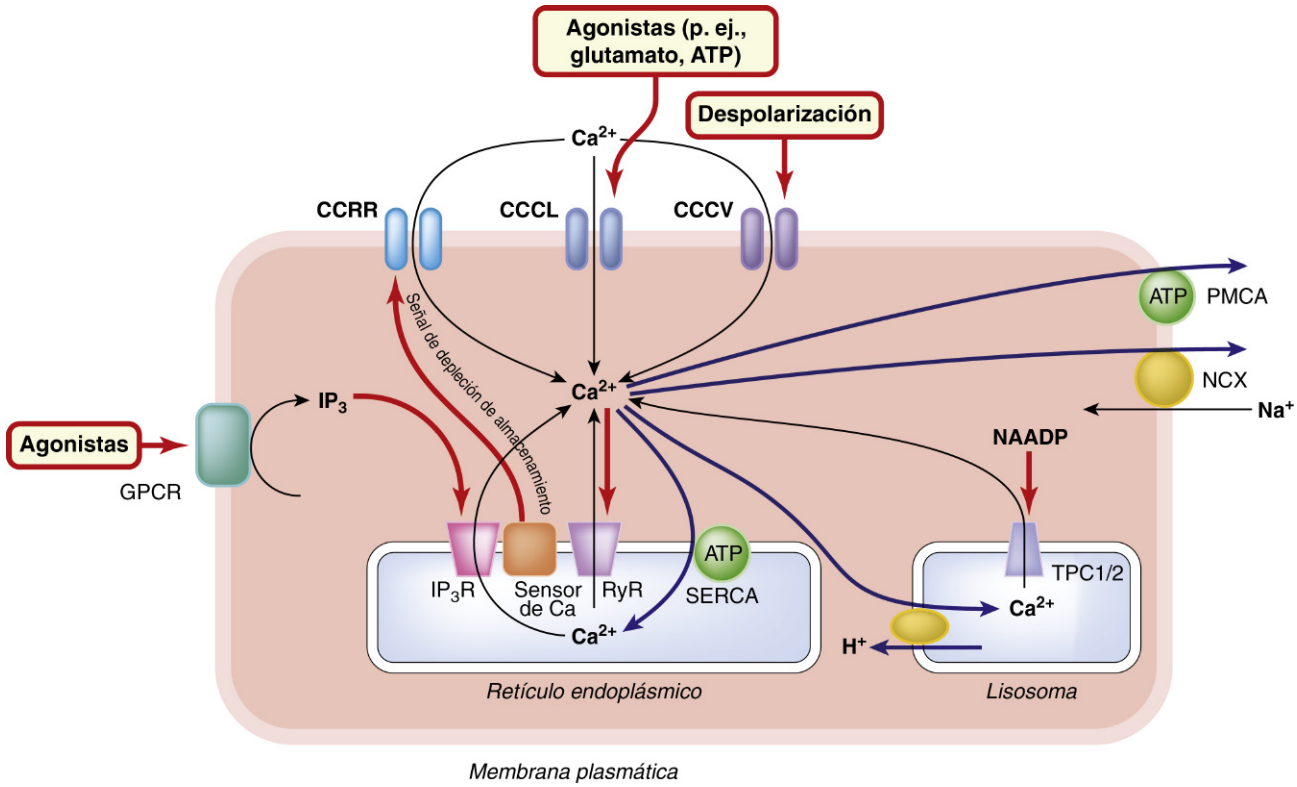


Fig. 4.1 Regulación del calcio intracelular. Se muestran las principales vías de movimientos de Ca^{2+} hacia y desde el citoplasma, el retículo endoplásmico y las estructuras lisosómicas en una célula típica (v. detalles en el texto). Flechas negras: vías de entrada al citoplasma. Flechas azules: vías de salida del citoplasma. Flechas rojas: mecanismos reguladores. El estado de la reserva en el retículo endoplásmico (ER) de Ca^{2+} es controlado por la proteína sensora Stim1, que interactúa directamente con el canal del calcio regulado por las reservas (CCRR) para favorecer la entrada de Ca^{2+} cuando las reservas del RE se agotan. Normalmente, la $[Ca^{2+}]_i$ se mantiene en unos 10^{-7} mol/l en una célula «en reposo». Las mitocondrias (no se muestra) actúan, igualmente, como reservorios intracelulares de Ca^{2+}, pero únicamente liberan este ión en diversos trastornos, como la isquemia (v. texto). Hay datos recientes que apuntan a la existencia de una reserva lisosómica de Ca^{2+} activada por el segundo mensajero ácido nicotínico adenina dinucleótido fosfato (NAADP) a través de un canal de calcio con dominios de dos poros (TPC). CCCL, canales catiónicos controlados por ligandos; CCCV, canal de calcio controlado por voltaje; GPCR, receptor acoplado a proteínas G; IP_3, trifosfato de inositol; IP_3R, receptor de trifosfato de inositol; NCX, transportador de intercambio de Na+/Ca^{2+}; PMCA, ATPasa-Ca^{2+} de membrana plasmática; RyR, receptor de rianodina; SERCA, ATPasa sarcoplásmica/de retículo endoplásmico.

el Ca^{2+} (aunque también conducen iones Ba^{2+}, que se emplean a menudo como sustituto en los experimentos electrofisiológicos) y no dejan pasar Na^+ ni K^+; también se encuentran en las células excitables y permiten la entrada del Ca^{2+} cada vez que se despolariza la membrana, por ejemplo por un potencial de acción.

Una serie de criterios electrofisiológicos y farmacológicos indican que existen cinco subtipos distintos de canales de calcio controlados por el voltaje: L, T, N, P/Q y R.[1] Los subtipos se diferencian por sus cinéticas de activación e inactivación, su umbral de voltaje para la activación, su conductancia y su sensibilidad a los bloqueantes, tal como se resume en la tabla 4.1. Se han investigado con algún detalle las bases moleculares de su heterogeneidad. De las subunidades principales que forman el poro (denominadas α1; v. fig. 3.4) existen al menos 10 subtipos moleculares, que se asocian a otras subunidades (β, γ y dos subunidades del mismo gen, α2δ, unidas por un enlace disulfuro) de las que se conocen también diferentes variedades. Es evidente que las diferentes combinaciones de estas subunidades dan lugar a los distintos subtipos fisiológicos. En general, los canales L tienen una importancia muy especial en la regulación de la contracción de los músculos liso y cardíaco (v. más adelante), y los canales N (y también P/Q) participan en la liberación de neurotransmisores y hormonas. Por su parte, los canales T median la entrada de Ca^{2+} a las neuronas en potenciales de membrana cercanos al de reposo, y pueden controlar la velocidad de repolarización de las neuronas y células cardíacas, así como varias funciones dependientes del Ca^{2+}, como la regulación de otros canales, enzimas, etc. Entre los fármacos usados en la clínica que actúan directamente sobre algún tipo de canales de calcio está el grupo de los «antagonistas del Ca^{2+}», compuesto por las *dihidropiridinas* (p. ej., **nifedipino**), el **verapamilo** y el **diltiacem** (usados por sus efectos cardiovasculares; v. capítulos 21 y 22), y también la **gabapentina** y la **pregabalina** (utilizadas para tratar el dolor y la epilepsia; v. capítulos 42 y 45). Muchos fármacos actúan indirectamente sobre los canales de calcio por los receptores acoplados a proteínas G (v. capítulo 3). Se conocen algunas toxinas que actúan selectivamente sobre uno u otro tipo de canal de calcio (v. tabla 4.1) y se emplean como herramientas experimentales.

CANALES CONTROLADOS POR LIGANDOS

La mayoría de los canales catiónicos controlados por ligandos (v. capítulo 3) que son activados por neurotransmisores excitadores son relativamente poco selectivos y dejan pasar el Ca^{2+}

[1]P y Q son tan parecidos que normalmente se consideran en conjunto. La terminología no es nada poética: L es por *larga duración;* T es por *transitorio;* N es por *ni transitorio ni de larga duración.* Aunque la P hace referencia a *Purkinje,* porque este tipo de canal se observó por primera vez en las células de Purkinje del cerebelo, se siguió el orden alfabético (saltándose la O, obviamente), de modo que los siguientes en ser descubiertos recibieron el nombre de Q y R.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 4.1 Tipos y funciones de los canales de Ca^{2+}

Controlados por	Tipos principales	Características	Localización y función	Efectos farmacológicos
Voltaje	L	Umbral de activación elevado Inactivación lenta	Membrana plasmática de muchas células Principal fuente de Ca^{2+} para la contracción de los músculos liso y cardíaco	Bloqueado por dihidropiridinas, verapamilo; y calciseptina (péptido de veneno de serpiente) Activado por BayK 8644
	N	Umbral de activación bajo Inactivación lenta	Principal fuente de Ca^{2+} para la liberación de transmisores por terminaciones nerviosas	Bloqueado por la ω-conotoxina (componente del veneno del caracol *Conus*) y por ziconotida (preparación comercial de ω-conotoxina para el control del dolor) (capítulo 42)
	T	Umbral de activación bajo Inactivación rápida	Distribución muy amplia Importante en el marcapasos cardíaco y las aurículas (interviene en las arritmias) y también en los patrones de descarga	Bloqueado por mibefradil
	P/Q	Umbral de activación bajo Inactivación lenta	Terminaciones nerviosas Liberación de transmisores	Bloqueado por la ω-agatoxina-4A (componente del veneno de la araña de telaraña en embudo)
	R	Umbral bajo Inactivación rápida	Neuronas y dendritas Control de los patrones de descarga	Bloqueado por concentraciones bajas de SNX-482 (toxina de un miembro de la familia de las tarántulas)
Trifosfato de inositol	Receptor de IP_3	Activado por Ca^{2+} y ATP en presencia de IP_3	Se localiza en el retículo endoplásmico/sarcoplásmico Media la liberación de Ca^{2+} producida por la activación de los GPCR	No regulado directamente por fármacos Se conocen bloqueantes experimentales Responde a los agonistas y antagonistas de GPCR en muchas células
Ca^{2+}	Receptor de rianodina	Activado directamente en el músculo esquelético a través del receptor de dihidropiridina de los túbulos T Activado por Ca^{2+} en el músculo cardíaco	Localizado en el retículo endoplásmico/sarcoplásmico Vía para la liberación de Ca^{2+} en el músculo estriado	Activado por cafeína y ATP en presencia de Ca^{2+} La rianodina activa (en concentraciones bajas) y cierra (en concentraciones altas) el canal También se cierra por Mg^{2+}, bloqueantes de canales de K^+ y dantroleno Las mutaciones pueden dar lugar a hipertermia maligna provocada por fármacos, muerte súbita cardíaca y enfermedad de los cuerpos centrales
Agotamiento de reservas	Canales regulados por las reservas	Activado por proteínas sensoras que controlan el nivel de las reservas de Ca^{2+} del RE	Se localiza en la membrana plasmática	Activado indirectamente por productos que vacían las reservas intracelulares (p. ej., agonistas de GPCR, tapsigargina) No es diana directa para ningún fármaco

GPCR, receptor acoplado a proteínas G.

y otros cationes. El más importante de ellos es el receptor de glutamato del tipo *N*-metil-D-aspartato (NMDA) (capítulo 38), que es especialmente permeable al Ca^{2+} y uno de los que más contribuyen a la captación de Ca^{2+} por las neuronas postsinápticas (y también por las células gliales) en el sistema nervioso central. La activación de este receptor puede inducir fácilmente una entrada de Ca^{2+} tan cuantiosa que la célula llega a morir, fundamentalmente por la activación de proteasas dependientes de Ca^{2+}, pero también por *apoptosis* (v. capítulo 5). Este mecanismo, denominado *excitotoxicidad,* interviene probablemente en distintos trastornos neurodegenerativos (v. capítulo 40).

Durante muchos años se ha cuestionado la existencia de «canales regulados por receptores» en el músculo liso que respondan directamente a mediadores como adrenalina, acetilcolina e histamina. Actualmente parece (v. Berridge, 2009) que el receptor P2X (v. capítulo 3), activado por ATP, es el único ejemplo de canal controlado por ligandos que verdaderamente existe en el músculo liso y que representa una vía importante de entrada de Ca^{2+}. Como se menciona más adelante, muchos mediadores actúan sobre receptores acoplados a proteínas G e influyen indirectamente en la entrada de Ca^{2+}, fundamentalmente mediante la regulación de canales de calcio o de potasio controlados por voltaje.

CANALES DE CALCIO REGULADOS POR LAS RESERVAS (CRR)

Los CRR son canales de baja conductancia presentes en la membrana plasmática y que se abren para permitir la entrada de Ca^{2+} cuando las reservas del RE se agotan, aunque no son sensibles a la $[Ca^{2+}]_i$. Recientemente, se comprobó que la vinculación entre el RE y la membrana plasmática, que durante mucho tiempo fue un auténtico rompecabezas, se relaciona con una proteína sensora *(Stim1)* en la membrana del RE, que se conecta directamente con la proteína que forma el canal *(Orai1)* en la membrana plasmática (v. Clapham, 2007).

Al igual que los canales del RE y del RS, estos canales pueden servir para amplificar la elevación de la $[Ca^{2+}]_i$ derivada de la liberación de Ca^{2+} de las reservas. Hasta la fecha, solo se conocen algunos productos experimentales que bloquean estos canales, pero se está intentando desarrollar antagonistas específicos para su uso terapéutico como relajantes del músculo liso.

MECANISMOS DE EXPULSIÓN DEL CALCIO

El transporte activo del Ca^{2+} hacia el exterior a través de la membrana plasmática y hacia el interior a través de las membranas del RE y el RS depende de la actividad de una ATPasa dependiente del Ca^{2+},[2] parecida a la ATPasa dependiente de Na^+/K^+ que bombea Na^+ al exterior de la célula intercambiándolo por K^+. La **tapsigargina** (extraída de una planta mediterránea, *Thapsia garganica*) bloquea específicamente la bomba del RE, haciendo que este pierda Ca^{2+}. Representa una herramienta experimental muy útil, pero carece de aplicaciones clínicas.

El calcio también es expulsado de las células como intercambio con Na^+, a través de un proceso de intercambio Na^+-Ca^{2+}. Se ha caracterizado y clonado el transportador que se encarga de ello y (como cabría imaginar) existen varios subtipos moleculares, cuya importancia desconocemos todavía. El intercambiador transfiere tres iones Na^+ por un Ca^{2+} y, por consiguiente, genera una corriente despolarizante neta cuando expulsa Ca^{2+}. La energía necesaria para la expulsión del Ca^{2+} procede del gradiente electroquímico para el Na^+, no directamente de la hidrólisis del ATP. Esto significa que si desciende el gradiente de concentración de Na^+ por la entrada de Na^+ disminuirá la expulsión de Ca^{2+} por el intercambiador, induciendo un aumento secundario de $[Ca^{2+}]_i$, un mecanismo especialmente importante en el músculo cardíaco (v. capítulo 21). La **digoxina,** que inhibe la expulsión de Na^+, actúa sobre el músculo cardíaco de esta manera (capítulo 21), dando lugar a un aumento de la $[Ca^{2+}]_i$.

MECANISMOS DE LIBERACIÓN DEL CALCIO

En la membrana del RE y el RS hay dos tipos fundamentales de canales de calcio, que desempeñan un papel crucial en el control de la liberación de Ca^{2+} a partir de estas reservas.

- El *receptor de trifosfato de inositol* (IP_3R) se activa por trifosfato de inositol (IP_3), un segundo mensajero producido por la acción de muchos ligandos sobre receptores acoplados a proteínas G (v. capítulo 3). IP_3R es un canal iónico controlado por ligandos, aunque su estructura molecular difiere de la de otros canales de este tipo de la membrana plasmática (v. Mikoshiba, 2007). Es el principal mecanismo por el que la activación de los receptores acoplados a proteínas G incrementan la $[Ca^{2+}]_i$.
- Los *receptores de rianodina* (RyR) se llaman así porque se descubrieron gracias al bloqueo específico del alcaloide vegetal **rianodina.** Existen tres isoformas (RyR1-3; Van Petegem, 2012) expresadas en muchos tipos celulares diferentes. El RyR1 se expresa abundantemente en el músculo esquelético, el RyR2 en el corazón y el RyR3 en neuronas centrales. En el músculo esquelético, los RyR del RS están acoplados físicamente a *receptores de dihidropiridina* en los túbulos T (v. fig. 4.9); este acoplamiento da lugar a una liberación de Ca^{2+} tras el potencial de acción en la fibra muscular. En otros tipos de músculo, los RyR responden al Ca^{2+} que entra en la célula a través de canales de calcio de la membrana, por un mecanismo conocido como *liberación de calcio inducida por calcio* (LCIC).

[2]Clapham (2007) asocia estas bombas enzimáticas al mito griego de Sísifo, condenado a empujar eternamente una roca para hacerla ascender por la ladera de una colina (consumiendo sin duda ATP), solo para volver a dejarla rodar al llegar a la cima y comenzar de nuevo.

Las funciones de los receptores IP_3R y RyR son moduladas por diversas señales intracelulares (v. Berridge et al., 2003), las cuales modifican la magnitud y la distribución espaciotemporal de las señales de Ca^{2+}. Las técnicas de imagen por fluorescencia han revelado que las señales de Ca^{2+} son de una complejidad muy notable y todavía queda mucho por descubrir acerca de la importancia de estos patrones en relación con los mecanismos fisiológicos y farmacológicos. La cafeína incrementa la sensibilidad de los RyR al Ca^{2+} y libera Ca^{2+} del RS incluso con valores de reposo de $[Ca^{2+}]_i$. Este hecho tiene aplicaciones experimentales, pero raras veces se observa en seres humanos, ya que los otros efectos farmacológicos de la cafeína (v. capítulo 48) aparecen en dosis muy inferiores. El **dantroleno,** un compuesto relacionado con la rianodina, tiene un efecto bloqueante y se usa terapéuticamente para aliviar el espasmo muscular en la *hipertermia maligna* (v. capítulo 41), asociada a anomalías hereditarias de la proteína del RyR.

En la figura 4.2 se ha representado una señal típica de $[Ca^{2+}]_i$ como consecuencia de la activación de un receptor acoplado a una proteína G. La respuesta que surge en ausencia de Ca^{2+} extracelular consiste en la liberación de Ca^{2+} intracelular. La respuesta más intensa y prolongada en presencia de Ca^{2+} extracelular demuestra la contribución de la entrada de Ca^{2+} mediada por los CRR. Los diversos mecanismos de retroalimentación positiva y negativa que regulan la $[Ca^{2+}]_i$ dan lugar a una serie de patrones oscilatorios temporales y espaciales (v. fig. 4.2B) que son responsables de la actividad rítmica espontánea de las células de músculo liso y nerviosas (v. Berridge, 2009).

OTROS SEGUNDOS MENSAJEROS

▼ Dos metabolitos intracelulares, ribosa-ADP cíclico (ADPRc) y ácido nicotínico adenina dinucleótido fosfato (NAADP; v. Fliegert et al., 2007), sintetizados por las coenzimas ubicuas nicotinamida adenina dinucleótido (NAD) y NAD fosfato influyen igualmente en la señalización del Ca^{2+}. La ADPRc actúa aumentando la sensibilidad de los canales RyR al Ca^{2+}, lo que incrementa la «ganancia» del efecto LCIC. La NAADP libera Ca^{2+} de los lisosomas activando canales de calcio con dominios de dos poros.

El estado metabólico de la célula regula en gran medida las concentraciones de estos mensajeros en las células de mamífero, aunque los detalles aún no están claros. En numerosos trastornos fisiopatológicos, como la muerte celular isquémica, los trastornos endocrinos y las arritmias cardíacas, está implicada la señalización anómala del Ca^{2+}, de modo que un número considerable de estudios están investigando las funciones de ADPRc y NAADP y sus interacciones con otros mecanismos de regulación de $[Ca^{2+}]_i$ (v. Morgan et al., 2011).

FUNCIÓN DE LAS MITOCONDRIAS

▼ En condiciones normales, las mitocondrias acumulan Ca^{2+} de forma pasiva como consecuencia del potencial intramitocondrial, el cual muestra un valor muy negativo con relación al citoplasma. El potencial negativo se mantiene mediante la expulsión de protones y desaparece –lo que comporta la liberación de Ca^{2+} hacia el citoplasma– cuando disminuyen notablemente las reservas de ATP celular, como sucede en condiciones de hipoxia. Esta situación tan solo se da en casos extremos, y la liberación de Ca^{2+} debida a ella participa en la citotoxicidad asociada a alteraciones metabólicas graves. Este mecanismo está implicado en la muerte celular derivada de la isquemia cerebral o la isquemia coronaria (v. capítulos 21 y 40), al igual que otras causas que dan lugar a un incremento excesivo de la $[Ca^{2+}]_i$.

CALMODULINA

El calcio ejerce su control sobre las funciones celulares mediante su capacidad para regular la actividad de muchas proteínas diferentes, como enzimas (especialmente cinasas y fosfatasas), canales, transportadores, factores de transcripción, proteínas de vesículas sinápticas y muchas otras, mediante su unión directa a estas proteínas o a través de una proteína de unión a Ca^{2+} que sirve de intermediaria entre el Ca^{2+} y la proteína funcional regulada; la mejor conocida de esas proteínas de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

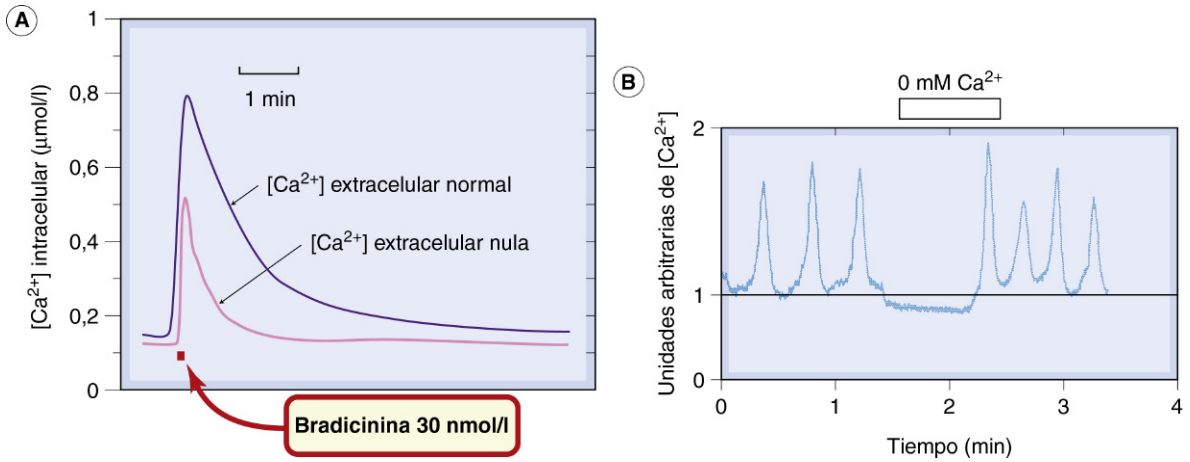


Fig. 4.2 [A] Aumento de la concentración intracelular de calcio en respuesta a la activación de los receptores. Los registros corresponden a una única neurona sensitiva de rata en cultivo tisular. Las células se rellenaron con Fura-2, un indicador fluorescente de Ca^{2+}, y se examinó la señal de una sola célula con un microscopio de fluorescencia. Una breve exposición al péptido bradicinina, que excita las neuronas sensitivas (v. capítulo 42), induce un incremento transitorio de $[Ca^{2+}]_i$ en relación con el valor en reposo, que es del orden de 150 nmol/l. Cuando se elimina el Ca^{2+} de la solución extracelular, sigue observándose el incremento de $[Ca^{2+}]_i$ inducido por la bradicinina, pero de menor magnitud y duración. La respuesta en ausencia de Ca^{2+} extracelular representa la liberación del Ca^{2+} almacenado dentro de la célula, como resultado de la síntesis intracelular de trifosfato de inositol. Se cree que la diferencia entre esta respuesta y la respuesta más intensa en presencia de Ca^{2+} extracelular se debe a la entrada de Ca^{2+} a través de canales iónicos regulados por receptores en la membrana celular. *(Figura cedida por G. M. Burgess y A. Forbes.)* **[B] Oscilaciones de calcio espontáneas en células marcapasos de uretra de conejo, que regulan las contracciones rítmicas del músculo liso.** Las oscilaciones cesan cuando el Ca^{2+} externo es eliminado, mostrando que la activación de los canales de Ca^{2+} de la membrana está implicada en el mecanismo. *(Tomado de McHale N, Hollywood M, Sargeant G et al. 2006 J Physiol 570, 23-28.)*

Regulación del calcio

- La concentración intracelular de Ca^{2+}, $[Ca^{2+}]_i$, tiene una importancia crucial como reguladora de la función celular.
- El Ca^{2+} intracelular depende de: a) la entrada de Ca^{2+}; b) la expulsión de Ca^{2+}, y c) el intercambio de Ca^{2+} entre el citosol, el retículo endoplásmico o sarcoplásmico (RE, RS), los lisosomas y las mitocondrias.
- El calcio entra en la célula por distintas vías, incluidos los canales de calcio controlados por voltaje y ligandos y el intercambio Na^+/Ca^{2+}.
- Su salida depende principalmente de una bomba de Ca^{2+} regulada por ATP.
- Los iones de calcio se almacenan en el RE o el retículo sarcoplásmico (RS), los cuales los liberan al ser estimulados por diversos estímulos.
- Los iones de calcio son liberados del RE o RS por: a) la acción del segundo mensajero trifosfato de inositol en los receptores de trifosfato de inositol, o b) el incremento de la $[Ca^{2+}]_i$, que actúa por sí mismo sobre los receptores de rianodina, un mecanismo conocido como liberación de Ca^{2+} inducida por Ca^{2+}
- Otros segundos mensajeros, ribosa-ADP cíclico y ácido nicotínico dinucleótido fosfato, favorecen igualmente la liberación de Ca^{2+} de las reservas de este ión.
- El agotamiento de los depósitos de Ca^{2+} favorece la entrada de Ca^{2+} a través de la membrana plasmática por medio de canales regulados por las reservas.
- El calcio influye en numerosas facetas de la función celular uniéndose a proteínas como la calmodulina, que se une a su vez a otras proteínas y regula sus funciones.

unión es la omnipresente *calmodulina* (v. Clapham, 2007). Esta proteína regula al menos 40 proteínas funcionales diferentes; de hecho, es un fijador muy potente. La calmodulina es un dímero, con cuatro regiones de unión para Ca^{2+}. Cuando están todas ocupadas, experimenta un cambio en su configuración y deja al descubierto un dominio hidrófobo «adhesivo» que atrae muchas proteínas con las que se asocia, lo que modifica de ese modo sus propiedades funcionales.

EXCITACIÓN

La excitabilidad consiste en la capacidad de una célula para presentar una respuesta eléctrica regenerativa de «todo o nada» cuando se despolariza su membrana; esta respuesta de la membrana se denomina potencial de acción. Es característica de la mayoría de las neuronas y las células musculares (del músculo esquelético, cardíaco y liso) y de muchas células de glándulas endocrinas. Las neuronas y los miocitos pueden propagar el potencial de acción, una vez que ha comenzado, a todas las partes de la membrana celular y a menudo a las células vecinas, lo que explica la importancia de la excitación de la membrana en la transmisión de señales intra- y extracelulares. En el sistema nervioso y el músculo esquelético, la propagación del potencial de acción es el mecanismo responsable de la comunicación a gran velocidad y a mucha distancia, indispensable para que las criaturas de gran tamaño se muevan con celeridad. En el músculo liso y cardíaco, así como en algunas neuronas centrales, se genera una actividad rítmica espontánea. En las células glandulares, el potencial de acción sirve para amplificar la señal y hacer que la célula secrete. En cada tipo de tejido, las propiedades del proceso de excitación reflejan las características especiales de los canales iónicos que mantienen el proceso. En el capítulo 3 se expone la naturaleza molecular de los canales iónicos y su importancia como dianas farmacológicas; aquí se analizan los procesos celulares que dependen fundamentalmente del funcionamiento de los canales iónicos. Para más detalles, véase Hille (2001).

LA CÉLULA «EN REPOSO»

La célula en reposo no descansa, sino que está muy ocupada controlando su estado interior y necesita un aporte continuo de energía para poder hacerlo. En relación con los temas que trataremos en este capítulo, destacan por su importancia las siguientes características:

- El potencial de membrana.
- La permeabilidad de la membrana plasmática a diferentes iones.
- Las concentraciones intracelulares de iones, especialmente $[Ca^{2+}]_i$.

En condiciones de reposo, todas las células mantienen un potencial interno negativo que oscila entre –30 y –80 mV, según el tipo de célula. Este potencial se origina porque: a) la membrana es relativamente impermeable a Na^+, y b) la célula expulsa activamente Na^+ intercambiándolo por K^+ mediante un transportador que consume energía, la bomba de sodio (o Na+/K+-ATPasa). El resultado final es que la concentración intracelular de K^+ $[K^+]_i$ es mayor y $[Na^+]_i$ es menor que las concentraciones extracelulares respectivas. En muchas células también se transportan de manera activa y se distribuyen desigualmente a ambos lados de la membrana otros iones, especialmente Cl^-. En muchos casos (p. ej., en las neuronas), la membrana es bastante permeable a K^+ y el potencial de membrana alcanza un valor de –60 a –80 mV, cercano al potencial de equilibrio para este ión (fig. 4.3). En otras células (p. ej., el músculo liso), los aniones tienen mayor protagonismo y el potencial de membrana suele ser menor (–30 a –50 mV) y depende menos de K^+.

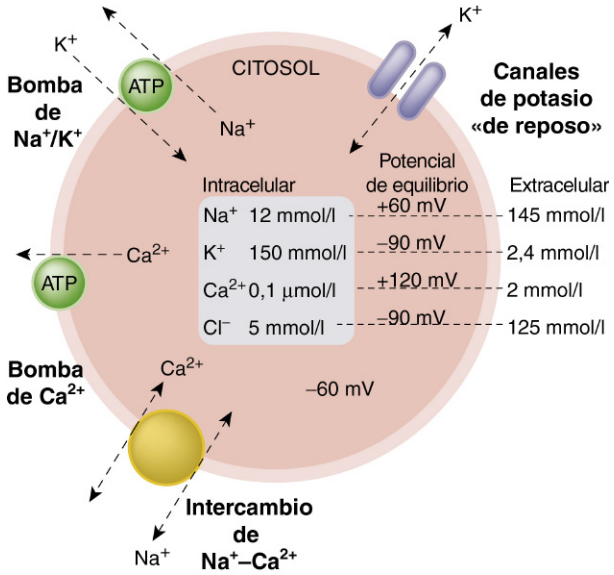


Fig. 4.3 Diagrama simplificado del equilibrio iónico de una típica célula «en reposo». Los mecanismos de transporte principales que mantienen los gradientes iónicos a través de la membrana plasmática son las bombas de Ca^{2+} y de Na^+/K^+ activadas por ATP y el transportador de intercambio Na^+-Ca^{2+}. La membrana es relativamente permeable a K^+, ya que algunos tipos de canales de potasio están abiertos en reposo, pero son impermeables a otros cationes. La desigualdad entre las concentraciones iónicas a ambos lados de la membrana origina los «potenciales de equilibrio» que se muestran. El potencial de reposo de la membrana, que suele ser de unos –60 mV, aunque varía entre diferentes tipos celulares, depende de los potenciales de equilibrio y las permeabilidades de los distintos iones implicados, así como del efecto «electrógeno» de los transportadores. En aras de la simplicidad no hemos representado los aniones y otros iones como los protones, aunque estos desempeñan funciones importantes en muchos tipos de células.

ACONTECIMIENTOS ELÉCTRICOS E IÓNICOS QUE JUSTIFICAN EL POTENCIAL DE ACCIÓN

Nuestros conocimientos actuales acerca de la excitabilidad eléctrica se deben fundamentalmente a los trabajos de Hodgkin, Huxley y Katz con axones de calamar, publicados en 1949-1952. Sus experimentos (v. Katz, 1966) revelaron la existencia de canales iónicos controlados por el voltaje (v. más adelante) y demostraron que el potencial de acción proviene de la interacción entre dos procesos:

1. Un aumento rápido y transitorio de la permeabilidad a Na^+, que se produce cuando la membrana se despolariza más allá de unos –50 mV.
2. Un aumento más lento y mantenido de la permeabilidad a K^+.

Debido a la desigualdad entre las concentraciones de Na^+ y K^+ a ambos lados de la membrana, el aumento de la permeabilidad al Na^+ provoca una corriente de entrada (despolarizante) de Na^+, mientras que el incremento de la permeabilidad al K^+ genera una corriente de salida (repolarizante). Se puede comprobar mejor la independencia de estas dos corrientes usando fármacos que bloquean los canales de sodio y potasio, tal como se muestra en la figura 4.4. Durante el inicio o la propagación fisiológica de un impulso nervioso, lo primero que se observa es una pequeña despolarización de la membrana, debida a la acción de un transmisor o la aproximación de un potencial de acción que viaja a través del axón. Esta despolarización abre los canales de sodio, permitiendo el flujo de Na^+ hacia el interior, lo que despolariza aún más la membrana. Por consiguiente, se trata de un proceso regenerativo y el aumento de la permeabilidad a Na^+ basta para acercar el potencial de membrana a su potencial de equilibrio E_{Na}. El incremento de la conductancia de Na^+ es transitorio, ya que los canales se inactivan rápidamente y la membrana tiende a volver a su estado de reposo.

En muchos tipos de células, incluida la mayoría de las células nerviosas, la apertura de los canales de K^+ dependientes

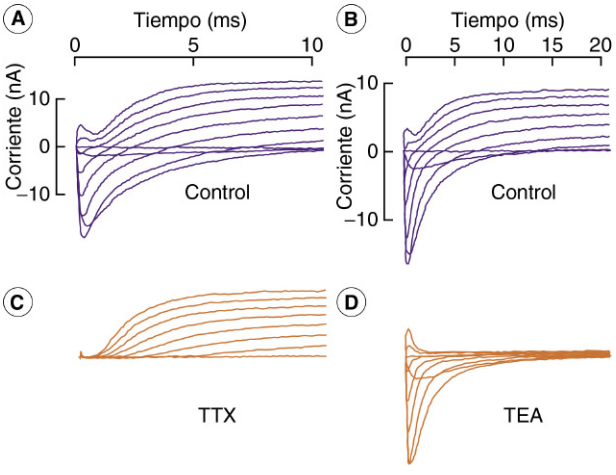


Fig. 4.4 Separación de las corrientes de sodio y potasio en la membrana nerviosa. Registros técnicas de fijación de voltaje del nódulo de Ranvier de una sola fibra nerviosa de rana. En el momento 0, el potencial de membrana alcanzó el nivel de despolarización, oscilando entre –60 mV (trazado inferior de cada serie) y +60 mV (trazado superior de cada serie) en incrementos de 15 mV. [**A**] [**B**] Registros de control de dos fibras. [**C**] Efecto de la tetrodotoxina (TTX), que anula las corrientes de Na^+. [**D**] Efecto del tetraetilamonio (TEA), que anula las corrientes de K^+. *(Tomado de Hille B 1970. Ionic channels in nerve membranes. Prog Biophys Mol Biol 21,1-32.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

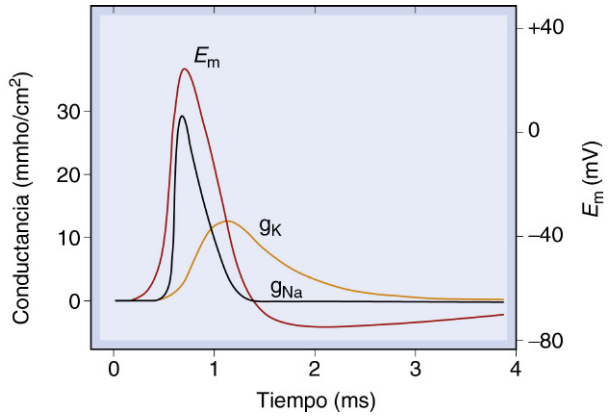


Fig. 4.5 Comportamiento de los canales de sodio y potasio durante un potencial de acción propagado. Durante el ascenso del potencial de acción se abren rápidamente los canales de sodio. La apertura retardada de los canales de potasio y la inactivación de los canales de sodio dan lugar a la repolarización. E_m, potencial de membrana; g_{Na}, g_K, conductancia de la membrana al Na^+ y el K^+.

del voltaje ayuda a la repolarización de la membrana. Los canales de potasio funcionan de un modo muy parecido a los de sodio, pero su activación es unas 10 veces más lenta y no se inactivan de una forma apreciable. Esto significa que los canales de potasio se abren más tarde que los de sodio y contribuyen a que el potencial de acción termine. En la figura 4.5 se ha representado el comportamiento de los canales de sodio y potasio durante un potencial de acción.

De acuerdo con los trabajos de Hodgkin y Huxley publicados hace 60 años, todo lo anterior afectaba solo a los canales de sodio y potasio. Posteriormente (v. Hille, 2001) se descubrieron los canales de calcio controlados por voltaje (v. fig. 4.1). Estos funcionan básicamente igual que los canales de sodio, aunque son un poco más lentos; contribuyen a la génesis del potencial de acción en muchas células, especialmente cardíacas y de músculo liso, pero también en neuronas y células secretoras. La entrada de Ca^{2+} en la célula a través de los canales de calcio controlados por voltaje desempeña un papel destacado en los procesos de señalización intracelular, como se ha descrito anteriormente.

FUNCIÓN DE LOS CANALES

Los patrones de descarga de las células excitables varían considerablemente. Las fibras del músculo esquelético están en reposo a menos que las estimule la llegada de un impulso nervioso a través de la unión neuromuscular. Las fibras del músculo cardíaco descargan espontáneamente a un ritmo regular (v. capítulo 21). Las neuronas se encuentran silentes normalmente, aunque también descargan espontáneamente, ya sea de forma regular o en ráfagas; las células del músculo liso presentan una variedad parecida de patrones de descarga. También oscila considerablemente la frecuencia con la que las diferentes células descargan normalmente sus potenciales de acción, desde 100 Hz o más para las neuronas de conducción rápida hasta 1 Hz para las células musculares cardíacas. Estas variaciones funcionales tan pronunciadas reflejan las diferencias en las características de los canales iónicos expresados en distintos tipos de células. Las fluctuaciones rítmicas de $[Ca^{2+}]_i$ subyacen a los diferentes patrones de descarga que se dan en los diferentes tipos de células (v. Berridge, 2009).

Los fármacos que modifican las características de los canales, ya sea interactuando directamente con el propio canal o actuando indirectamente a través de segundos mensajeros, alteran el funcionamiento de muchos órganos y sistemas (p. ej., los sistemas nervioso, cardiovascular, endocrino, respiratorio y reproductor) y son un tema frecuente en este libro. Aquí describimos algunos de los mecanismos fundamentales implicados en la regulación de las células excitables.

En general, los potenciales de acción se desencadenan con corrientes de membrana que inducen la despolarización de la célula. Estas corrientes son producidas por la actividad sináptica, por un potencial de acción que se aproxima desde otra parte de la célula, por un estímulo sensitivo o por la actividad de un *marcapasos* espontáneo. La tendencia de esas corrientes a desencadenar un potencial de acción está regulada por la *excitabilidad* de la célula, que depende fundamentalmente del estado de: a) los canales de sodio y de calcio controlados por el voltaje, y b) los canales de potasio de la membrana en reposo. Cualquier factor que incremente el número de canales de sodio o calcio disponibles, o que reduzca su umbral de activación, tenderá a aumentar la excitabilidad, mientras que el incremento de la conductancia de K^+ en reposo la disminuirá. Las sustancias que hacen lo contrario, bloqueando los canales o interfiriendo en su apertura, ejercen el efecto opuesto. En las figuras 4.6 y 4.7 se muestran algunos ejemplos. Las mutaciones hereditarias en las proteínas del canal son responsables de una gran variedad de trastornos neurológicos (la mayoría infrecuentes) y de otras alteraciones genéticas (v. Ashcroft, 2000, 2006).

DEPENDENCIA DEL USO Y DEPENDENCIA DEL VOLTAJE

▼Los canales controlados por el voltaje pueden existir en tres estados funcionales (fig. 4.8): *en reposo* (el estado de cierre que prevalece con el potencial de reposo normal), *activados* (el estado de apertura favorecido por una despolarización breve) e *inactivados* (el estado de bloqueo como consecuencia de la oclusión del canal por una parte laxa de la región intracelular de la proteína del canal, que actúa como una trampilla). Una vez que pasa el potencial de acción, muchos canales de sodio quedan inactivados; cuando el potencial de membrana vuelve a su valor de reposo, los canales inactivados retornan al estado de reposo y quedan listos para una nueva activación. Mientras tanto, la membrana está provisionalmente en estado *refractario.* Cada potencial de acción hace pasar a los canales por todos estos estados. La duración del período refractario determina la frecuencia máxima a la que surgen los potenciales de acción. Los fármacos que bloquean los canales de sodio, como los anestésicos locales (capítulo 43), los antiarrítmicos (capítulo 21) y los antiepilépticos (capítulo 45) suelen demostrar una afinidad selectiva por uno u otro de estos estados funcionales de los canales y en su presencia aumenta la proporción de canales en ese estado de mayor afinidad. Son especialmente importantes los fármacos que se unen firmemente a los canales inactivados y favorecen la permanencia en ese estado, prolongando el período refractario, lo que reduce de ese modo la frecuencia máxima con la que se pueden generar los potenciales de acción. Este tipo de bloqueo se denomina *dependiente del uso,* dado que la unión de estos fármacos aumenta en función de la frecuencia de descarga de los potenciales de acción, que condiciona la proporción de canales inactivados (y, por consiguiente, sensibles al fármaco). Este mecanismo tiene importancia en relación con algunos antiarrítmicos (v. capítulo 21) y antiepilépticos (capítulo 45), ya que es posible inhibir las descargas de alta frecuencia sin alterar la excitabilidad a frecuencias normales. Los fármacos que bloquean fácilmente los canales de sodio en estado de reposo (p. ej., anestésicos locales, capítulo 43) impiden la excitación a frecuencias bajas y elevadas.

La mayoría de los fármacos que bloquean los canales de sodio son catiónicos a pH fisiológico y, por consiguiente, resultan afectados por el gradiente de voltaje a través de la membrana celular. Bloquean el canal desde el interior y, por tanto, la despolarización favorece su efecto bloqueante. Este fenómeno, conocido como *dependencia del voltaje,* es importante también para la acción de los antiarrítmicos y los antiepilépticos, ya que las células en las que se localizan las arritmias y la actividad convulsiva suelen estar algo despolarizadas y, por tanto, se bloquean más intensamente que las células «sanas». Algo parecido sucede con los fármacos que bloquean los canales de potasio o calcio, si bien se conoce menos la importancia de la dependencia del uso y del voltaje que en el caso de los canales de sodio.

CANALES DE SODIO

En la mayoría de las células excitables, la corriente regenerativa de entrada que desencadena el potencial de acción se produce

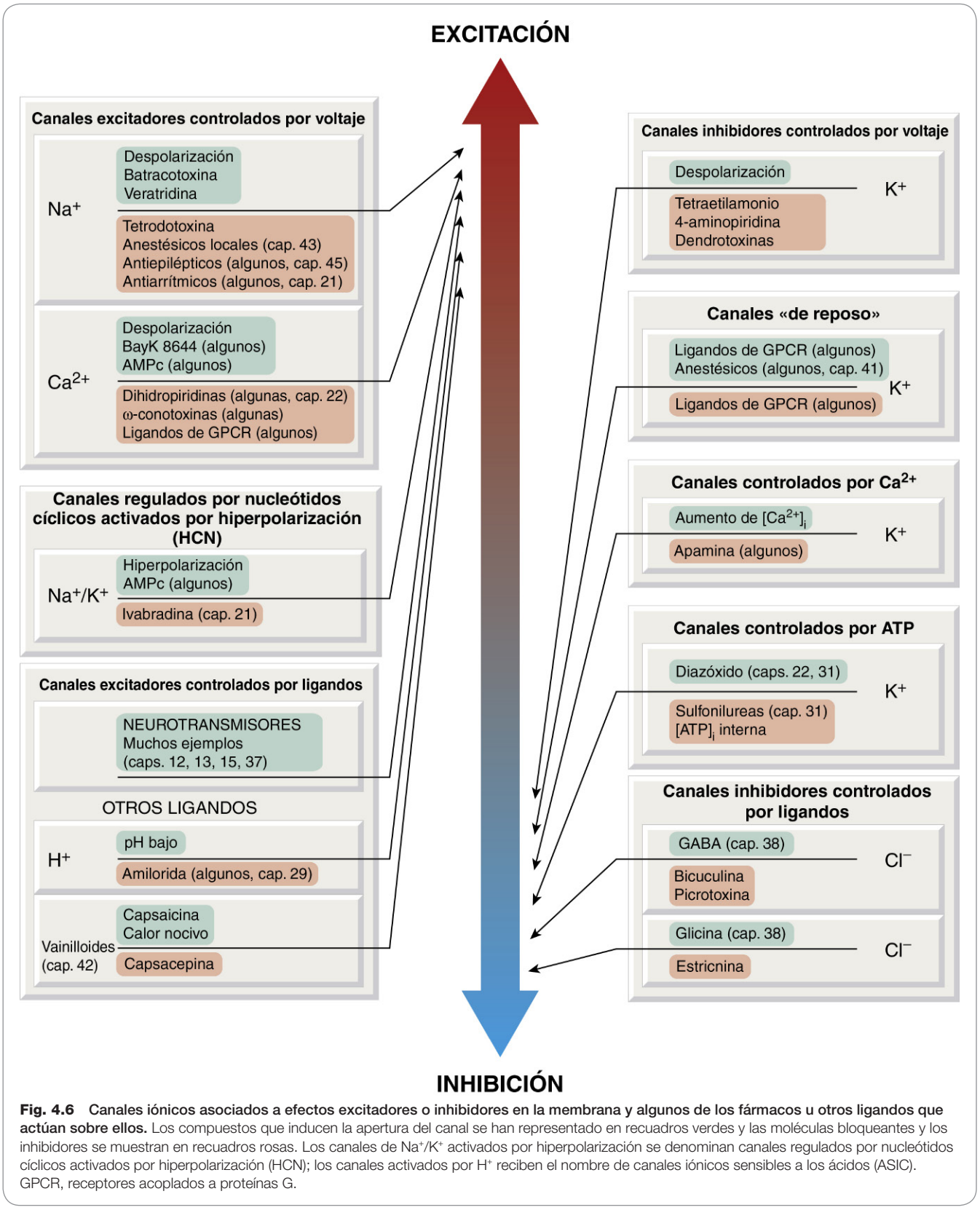


Fig. 4.6 Canales iónicos asociados a efectos excitadores o inhibidores en la membrana y algunos de los fármacos u otros ligandos que actúan sobre ellos. Los compuestos que inducen la apertura del canal se han representado en recuadros verdes y las moléculas bloqueantes y los inhibidores se muestran en recuadros rosas. Los canales de Na^+/K^+ activados por hiperpolarización se denominan canales regulados por nucleótidos cíclicos activados por hiperpolarización (HCN); los canales activados por H^+ reciben el nombre de canales iónicos sensibles a los ácidos (ASIC). GPCR, receptores acoplados a proteínas G.

por la activación de los canales de sodio controlados por el voltaje. Los estudios iniciales con fijación de voltaje, realizados por Hodgkin y Huxley con el axón gigante de calamar y descritos anteriormente, revelaron las propiedades funcionales esenciales de estos canales. Posteriormente, se aprovechó el efecto bloqueante potente y muy selectivo de la **tetrodotoxina** (TTX; v. capítulo 43) para marcar y purificar la proteína de los canales y después para clonarla. Los canales de sodio están compuestos por una subunidad α central formadora del poro (mostrada en la figura 3.20) y dos subunidades β auxiliares. En mamíferos se han identificado nueve subunidades α ($Na_v1.1$ a $Na_v1.9$) y cuatro β. Las subunidades α contienen cuatro

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

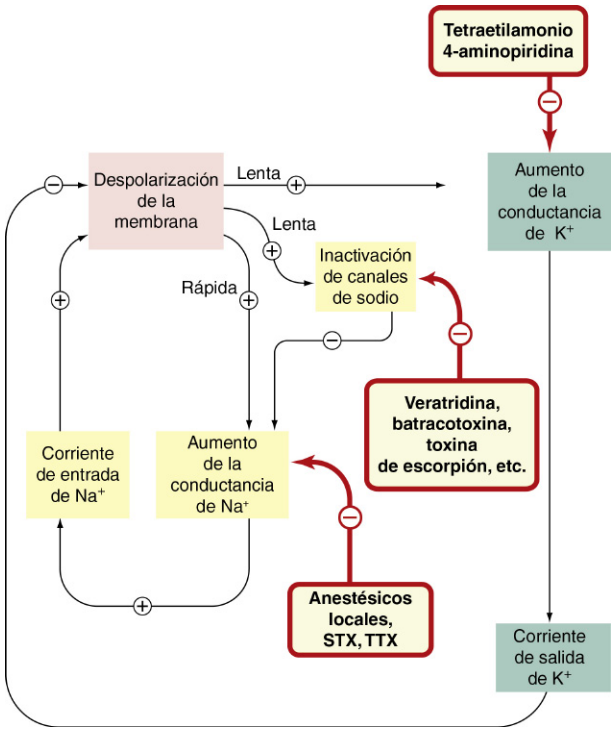


Fig. 4.7 Lugares de acción de fármacos y toxinas que alteran los canales implicados en la génesis de los potenciales de acción. Existen otros muchos mediadores que influyen indirectamente en estos canales a través de receptores de membrana, la fosforilación o una alteración de la expresión. STX, saxitoxina; TTX, tetrodotoxina.

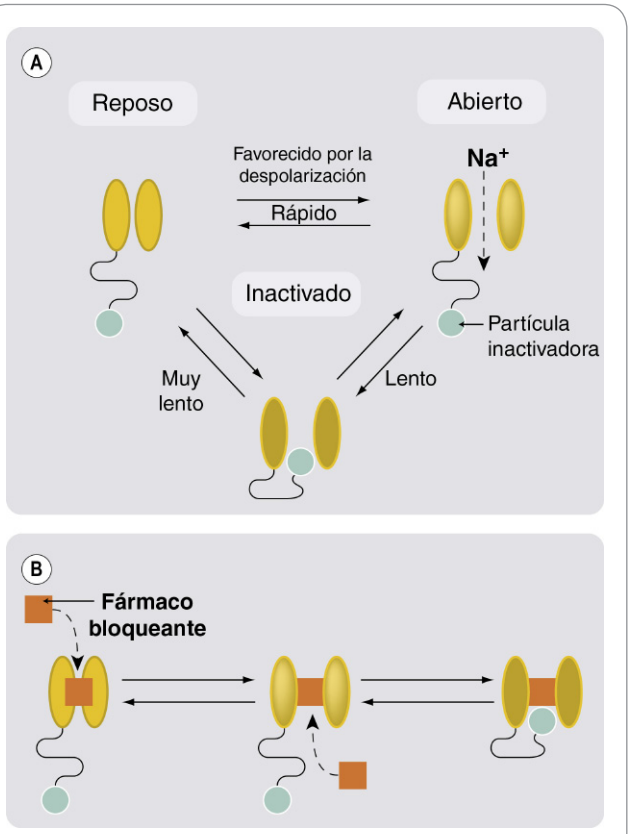


Fig. 4.8 Estados de reposo, activación e inactivación de los canales controlados por voltaje, representados por el canal de sodio. [**A**] La despolarización de la membrana provoca una transición rápida del estado de reposo (cerrado) al de apertura. A continuación, la partícula inactivadora (parte del dominio intracelular de la proteína del canal) puede bloquear el canal. Con una despolarización prolongada, por debajo del umbral de apertura, los canales pueden pasar directamente del estado de reposo al inactivado sin abrirse. [**B**] Algunos bloqueantes (p. ej., tetrodotoxina) bloquean el canal desde el exterior, como un tapón, mientras que otros (p. ej., anestésicos locales y antiepilépticos) penetran desde el interior de la célula y a menudo muestran preferencia por el estado abierto o por el inactivado, y por este motivo afectan a la cinética de los canales, con implicaciones para sus aplicaciones clínicas.

dominios similares, todos ellos con seis hélices que atraviesan la membrana (revisado por Catterall, 2000). Una de estas hélices, S4, contiene varios aminoácidos básicos y constituye el sensor de voltaje; se mueve hacia el exterior, abriendo el canal, cuando la membrana se despolariza. Uno de los lazos intracelulares se cruza y bloquea el canal cuando S4 se desplaza, inactivando de ese modo el canal.

Por estudios fisiológicos se sabía que los canales de sodio del corazón y del músculo esquelético difieren en varios aspectos de los canales de las neuronas. En concreto, los canales de sodio cardíacos son relativamente insensibles a la TTX y tienen una cinética más lenta (igual que los de algunas neuronas sensitivas) que la de la mayoría de los canales de sodio neuronales. Esto se explica por la insensibilidad relativa de algunas subunidades α ($Na_v1.5$, $Na_v1.8$ y $Na_v1.9$) a la tetrodotoxina. Se cree que las variaciones en el grado de expresión de algunas subunidades del canal de sodio son las responsables de la hiperexcitabilidad de las neuronas sensitivas en varios tipos de dolor neuropático (v. capítulo 42).

Además de los compuestos que bloquean los canales, como la tetrodotoxina, otros afectan al control de los canales del sodio. Por ejemplo, la veratridina, un alcaloide vegetal, y la batracotoxina, un veneno presente en la piel de ciertas ranas, producen activación persistente; por su parte, varias toxinas del escorpión evitan la inactivación, lo que potencia la excitabilidad neuronal.

CANALES DE POTASIO

En una célula típica en reposo (v. fig. 4.3), la membrana es permeable selectivamente al K^+ y el potencial de membrana (aproximadamente –60 mV) es ligeramente positivo respecto al potencial de equilibrio de K^+ (en torno a –90 mV). Esta permeabilidad en reposo se debe a que hay canales de potasio abiertos. Si se abren más canales de potasio, la membrana se hiperpolariza y la célula se inhibe, mientras que sucede lo contrario cuando se cierran los canales de potasio. Además de modificar la excitabilidad de este modo, los canales de potasio desempeñan también una función importante en la regulación de la duración del potencial de acción y el patrón temporal de las descargas de potenciales de acción; en conjunto, estos canales desempeñan una función esencial en la regulación de la función celular. Como se expone en el capítulo 3, existen un número y una variedad extraordinarios de subtipos de canales de potasio, lo que significa que la evolución ha aprovechado las pequeñas variaciones en las propiedades funcionales de estos canales para obtener ventajas biológicas. En un resumen reciente se enumeran unas 60 subunidades diferentes formadoras de poros, más otras 20 subunidades auxiliares, aproximadamente. Puede parecer un despliegue evolutivo impresionante, pero difícil de digerir para la mayoría de los lectores. Aquí esbozaremos los tipos más relevantes, con una importancia farmacológica reconocida. Para más detalles e información sobre los canales

Tabla 4.2 Tipos y funciones de los canales de K^+

Clase estructural[a]	Subtipos funcionales[b]	Funciones	Efectos farmacológicos	Observaciones
Controlado por voltaje (6T, 1P)	Canales de K^+ controlados por voltaje	Repolarización del potencial de acción Limita la frecuencia máxima de disparo	Bloqueado por tetraetilamonio, 4-aminopiridina Algunos subtipos son bloqueados por las dendrotoxinas (en el veneno de la serpiente mamba)	Los subtipos cardíacos incluyen los canales HERG y LQT, implicados en arritmias congénitas e inducidas por fármacos Otros subtipos intervienen en formas hereditarias de epilepsia
	Canales de K^+ activados por Ca^{2+}	Inhibición tras los estímulos que incrementan la $[Ca^{2+}]_i$	Determinados subtipos son bloqueados por apamina (en el veneno de la abeja) y caribdotoxina (en el veneno de escorpión)	Importante en muchos tejidos excitables para limitar las descargas repetidas y también en las células secretoras
Rectificación de entrada (2T, 1P)	Activado por proteínas G	Media los efectos de muchos GPCR, que producen inhibición al aumentar la conductancia de K^+	Agonistas y antagonistas de GPCR Algunos son bloqueados por tertiapina (del veneno de las abejas)	Otros canales de K^+ con rectificación de entrada importante en el riñón
	Sensible a ATP	Encontrado en muchas células Los canales se abren cuando baja la concentración ATP, lo que origina inhibición Importante en el control de la secreción de insulina	La asociación de un subtipo con el receptor de sulfonilureas (SUR) permite la modulación por las sulfonilureas (p. ej., glibenclamida), que cierran el canal, y por las sustancias que abren los canales de K^+ (p. ej., diazóxido, minoxidilo) que relajan el músculo liso	
Dominio de dos poros (4T, 2P)	Se han identificado varios subtipos (TWIK, TRAAK, TREK, TASK, etc.)	La mayoría son insensibles al voltaje; algunos están abiertos normalmente y contribuyen a la conductancia de K^+ «de reposo» Modulados por GPCR	Determinados subtipos son activados por anestésicos volátiles (p. ej., isoflurano) No existen bloqueantes selectivos Modulación por los agonistas y antagonistas de GPCR	La nomenclatura resulta confusa, especialmente cuando se denominan incorrectamente canales de dos poros

GPCR, receptor acoplado a proteínas G.
[a]Las estructuras de los canales de potasio (v. fig. 3.17) se definen en función del número de hélices transmembrana (T) y de lazos que forman el poro (P) en cada subunidad α. Los canales funcionales contienen varias subunidades (a menudo cuatro), que pueden ser idénticas o diferentes, y a menudo se asocian a subunidades (β) accesorias.
[b]Dentro de cada subtipo funcional se han identificado diversas variantes moleculares, que a menudo se limitan a determinadas células y tejidos. No se conoce todavía la importancia fisiológica y farmacológica de esta heterogeneidad.

de potasio y los diferentes fármacos y toxinas que influyen en ellos, véanse Shieh et al. (2000), Jenkinson (2006) y Alexander et al. (2013).

▼ Los canales de potasio se dividen en tres clases fundamentales (tabla 4.2),[3] cuyas estructuras se muestran en la figura 3.20.

- *Canales de potasio controlados por el voltaje,* que poseen seis hélices transmembrana, una de las cuales actúa como sensor del voltaje y hace que el canal se abra cuando la membrana se despolariza. En este grupo figuran canales de la familia *shaker* (agitador), que representa la mayoría de las corrientes de K^+ controladas por el voltaje conocidas por los electrofisiólogos, y otros como los canales de potasio activados por Ca^{2+} y dos subtipos que son importantes en el corazón, los canales HERG y LQT. Muchos de estos canales son bloqueados por fármacos como el **tetraetilamonio** y la **4-aminopiridina.**
- *Canales de potasio con rectificación de entrada,* llamados así debido a que permiten que el potasio entre fácilmente y le cueste más salir. Presentan dos hélices transmembrana y un solo lazo que forma el poro (lazo P). Estos canales están regulados por la interacción con proteínas G (v. capítulo 3) y median los efectos inhibidores de muchos agonistas que actúan sobre receptores acoplados a proteínas G. Algunos tipos tienen importancia en el corazón, especialmente en la regulación de la duración del potencial de acción cardíaco (capítulo 21); otros constituyen la diana para las **sulfonilureas** (antidiabéticos que estimulan la secreción de insulina al bloquear estos canales de potasio; v. capítulo 31) y los relajantes del músculo liso, como el **minoxidilo** y el **diazóxido,** que abren los canales (v. capítulo 22).
- *Canales de potasio con dos dominios de poro,* los cuales poseen cuatro hélices y dos lazos P (v. revisión de Goldstein et al., 2001).

[3]La terminología de los canales de potasio es algo confusa, por no decir algo peor. Los electrofisiólogos han denominado prosaicamente las corrientes de K^+ de acuerdo con sus propiedades funcionales (I_{KV}, I_{KCa}, I_{KATP}, I_{KIR}, etc.), los genetistas han bautizado los genes de manera algo caprichosa en función de los fenotipos asociados a las mutaciones (agitador, éter a go-go, etc.), mientras que los biólogos moleculares han aplicado una nomenclatura racional pero imposible de memorizar basada en los datos de secuencia (KCNK, KCNQ, etc., con sufijos numéricos). Los demás tenemos que conformarnos con la incómoda jerga de términos como HERG (que, no nos extrañemos, deriva de gen humano relacionado con el éter a go-go), TWIK, TREK y TASK.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Presentan rectificación de salida y, por consiguiente, ejercen una enorme influencia repolarizante, que se opone a cualquier tendencia excitadora. Contribuyen a la conductancia de K^+ en reposo en muchas células y son regulados por las proteínas G; algunos subtipos parecen guardar relación con la acción de los anestésicos volátiles, como el **isoflurano** (capítulo 41).

Las anomalías hereditarias de los canales de potasio (trastornos de los canales o canalopatías) contribuyen a un número cada vez mayor de enfermedades cardíacas, neurológicas y de otros tipos. Destaca el *síndrome del intervalo QT largo,* asociado a mutaciones que alteran los canales de potasio controlados por el voltaje; aparecen episodios de parada ventricular que pueden provocar una muerte súbita. La prolongación del intervalo *QT* producida por determinados fármacos es un efecto secundario indeseable. Hoy en día se intenta detectar esa característica en el primer estadio del proceso de desarrollo de cualquier fármaco (v. capítulo 60). Determinados tipos familiares de sordera y epilepsia guardan relación con mutaciones que alteran los canales de potasio controlados por el voltaje. Ashcroft (2000, 2006).

Canales iónicos y excitabilidad eléctrica



- Las células excitables generan un potencial de acción de «todo o nada» en respuesta a la despolarización de la membrana. Esto se observa en la mayoría de las neuronas y también en algunas células glandulares. Los mecanismos iónicos y el curso temporal de la respuesta varían de unos tejidos a otros.
- La respuesta regenerativa es el resultado de la corriente despolarizante y la consiguiente apertura de los canales catiónicos controlados por el voltaje (fundamentalmente de Na^+ y Ca^{2+}). Concluye con la inactivación de estos canales y la apertura de los canales de K^+.
- Estos canales controlados por voltaje presentan numerosas variaciones moleculares, con funciones específicas en diferentes tipos de células.
- La membrana de la célula «en reposo» es relativamente permeable a K^+, pero impermeable a Na^+ y Ca^{2+}. Los fármacos o mediadores que reducen los canales de potasio reducen la excitabilidad de la membrana y viceversa. Los inhibidores de la función de los canales de sodio o calcio ejercen el mismo efecto. El bloqueo de los canales de K^+ o la activación de los de Na^+ o Ca^{2+} aumenta la excitabilidad.
- Las células del músculo cardíaco, algunas neuronas y algunas células musculares lisas generan espontáneamente potenciales de acción cuya amplitud, frecuencia y ritmo son alterados por fármacos que modifican la función de los canales iónicos.

CONTRACCIÓN MUSCULAR

Los efectos de algunos fármacos sobre la maquinaria contráctil del músculo liso tienen numerosas aplicaciones terapéuticas, ya que el músculo liso es un componente importante de la mayoría de los sistemas fisiológicos, como los vasos sanguíneos, el tubo digestivo, las vías respiratorias y la vía urinaria. Durante muchos años, la farmacología del músculo liso y su tecnología específica (el baño de órgano aislado) fue la protagonista principal de las investigaciones farmacológicas y no parece que el tema ni la tecnología vayan a perder ese protagonismo, a pesar de que ahora el número de actores en el escenario sea mucho mayor. La contractilidad del músculo cardíaco y esquelético también es la diana de importantes efectos farmacológicos.

Aunque en todos los casos las bases moleculares esenciales de la contracción son muy similares (una interacción entre la actina y la miosina, alimentada por el ATP e iniciada por un aumento de la concentración de $[Ca^{2+}]_i$), existen diferencias entre estos tres tipos de músculo y a ellas se debe la diferente respuesta a los fármacos y los mediadores químicos.

Estas diferencias (fig. 4.9) radican en: a) la interconexión entre los fenómenos observados en la membrana y el incremento de $[Ca^{2+}]_i$, y b) el mecanismo por el que la $[Ca^{2+}]_i$ regula la contracción.

MÚSCULO ESQUELÉTICO

El músculo esquelético posee una disposición de túbulos T transversales que penetran en la célula desde la membrana plasmática. El potencial de acción de la membrana plasmática depende de los canales de sodio controlados por el voltaje, como sucede en la mayoría de las neuronas y se propaga con rapidez desde el lugar de origen, la placa terminal motora La membrana de los túbulos T contiene canales de calcio controlados por voltaje denominados receptores de dihidropiridina (DHPR),[4] que responden a la despolarización de la membrana conducida pasivamente a lo largo del túbulo T tras la llegada de un potencial de acción a la membrana plasmática. Los DHPR están situados extremadamente próximos a los *receptores de rianodina* (RyR; v. capítulo 3) en la membrana del RS adyacente, y la activación de estos RyR causa la liberación de Ca^{2+} del RS. El acoplamiento directo entre los DHPR del túbulo T y los RyR del RS (v. fig. 4.9) provoca la apertura de los RyR al despolarizarse la membrana. Mediante esta conexión, la despolarización activa el RyR y libera una breve descarga de Ca^{2+} del RS al sarcoplasma. El Ca^{2+} se une a la troponina, una proteína que normalmente bloquea la interacción entre la actina y la miosina. Cuando se une el Ca^{2+}, la troponina se aparta y permite que se ponga en marcha la maquinaria contráctil. La liberación de Ca^{2+} es rápida y breve y el músculo responde con un «tirón» de corta duración. Este es un mecanismo relativamente rápido y directo si se compara con la organización de los músculos liso y cardíaco (v. más adelante) y, por consiguiente, es menos sensible a la modulación farmacológica.

MÚSCULO CARDÍACO

El músculo cardíaco (v. revisión de Bers, 2002) se diferencia del esquelético en varios aspectos importantes. En el capítulo 21 se describen las características del potencial de acción cardíaco, los mecanismos iónicos en los que se basa su ritmo inherente y los efectos de los fármacos sobre la frecuencia y el ritmo cardíacos. La configuración del potencial de acción cardíaco varía entre las distintas partes del corazón, pero normalmente presenta una «meseta» que dura varios cientos de milisegundos tras la despolarización rápida inicial. Los túbulos T del músculo cardíaco contienen canales de calcio tipo L, que se abren durante esta meseta y permiten que entre Ca^{2+}. Esta entrada de Ca^{2+} actúa sobre los RyR (un tipo molecular distinto de los presentes en el músculo esquelético) para liberar Ca^{2+} del RS (v. fig. 4.9). Con

[4]Aunque no son más que una forma de canales de calcio tipo L, el término receptor de dihidropiridina (DHPR) se usa para señalar que no son idénticos a los canales tipo L presentes en neuronas y en miocardio.

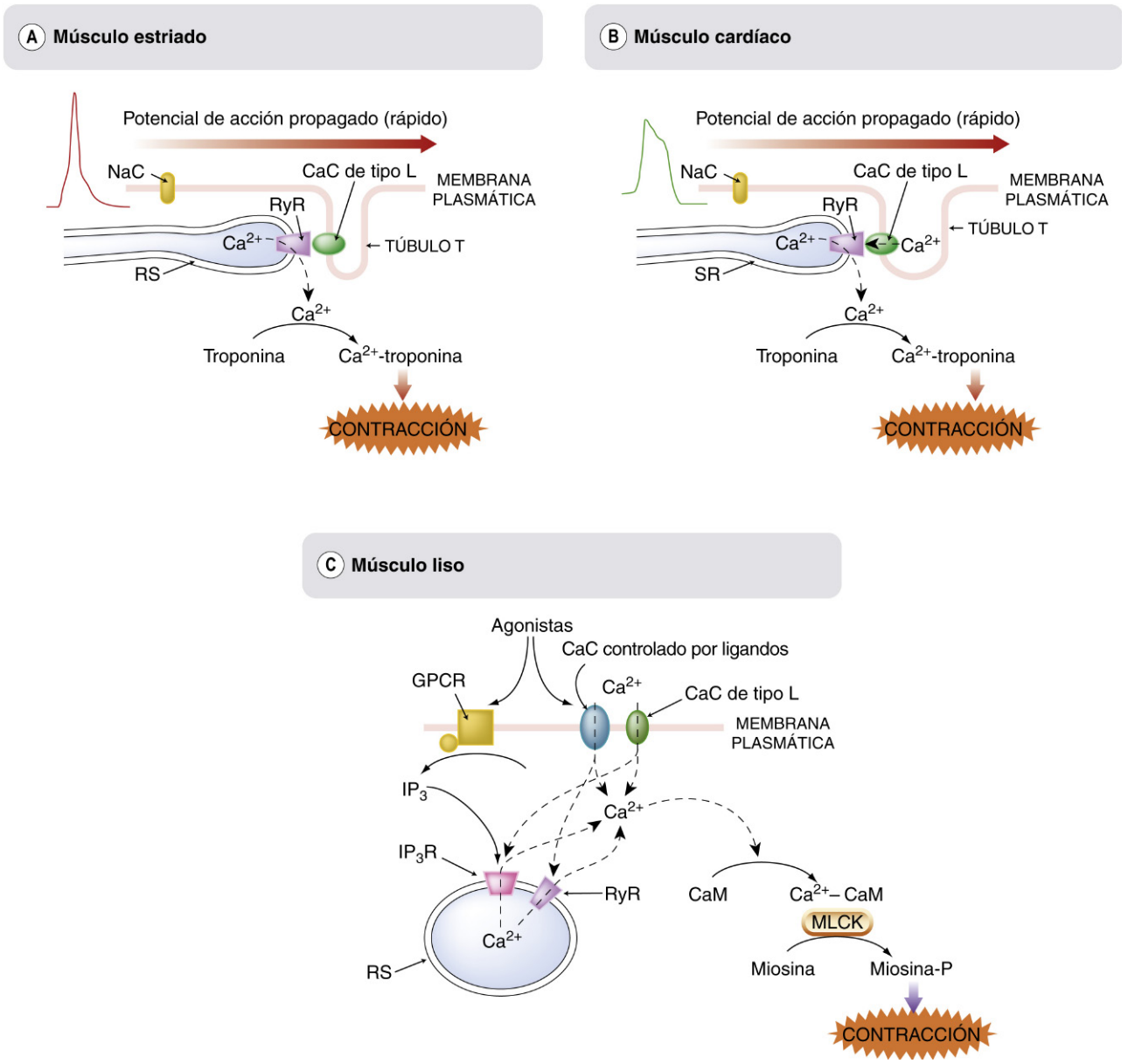


Fig. 4.9 Comparación del acoplamiento excitación-contracción en [A] músculo esquelético, [B] músculo cardíaco y [C] músculo liso. Los músculos esquelético y cardíaco se diferencian principalmente en el mecanismo por el cual la despolarización de la membrana se acopla con la liberación de Ca^{2+}. El canal de calcio (CaC) y el receptor de rianodina (RyR) están situados muy próximos entre sí en ambos tipos de músculo; pero, en el músculo cardíaco, la entrada de Ca^{2+} por los canales de calcio controlados por voltaje inicia la liberación de Ca^{2+} a través de la activación de los RyR sensibles al Ca^{2+}, mientras que, en el músculo esquelético, los canales de calcio sarcolémicos activan los receptores de rianodina gracias a una interacción física dependiente del voltaje. El control del Ca^{2+} intracelular en las células de músculo liso puede variar según el tipo de músculo liso. Por lo general, su contracción depende, en gran medida, de la liberación de Ca^{2+} del RS inducida por trifosfato de inositol (IP_3) tras actuar sobre sus receptores (IP_3R). La contracción del músculo liso también se produce por la entrada de Ca^{2+} a través de canales de calcio controlados por voltaje o por ligando. El mecanismo por el cual el Ca^{2+} activa la contracción es diferente y funciona más despacio en el músculo liso que en el esquelético o el cardíaco. CaC, canal de calcio; CaM, calmodulina; GPCR, receptor acoplado a proteína G; MLCK, cinasa de cadenas ligeras de miosina; NaC, canal de sodio controlado por voltaje; RyR, receptor de rianodina; RS, retículo sarcoplásmico.

pequeñas diferencias, el mecanismo posterior por el que el Ca^{2+} activa la maquinaria contráctil es el mismo que en el músculo esquelético. La liberación de Ca^{2+} inducida por este mismo ión a través de los RyR podría participar en algunos tipos de arritmias cardíacas. Se ha propuesto que los efectos antiarrítmicos de la **flecainida** y los β-bloqueantes se deberían en parte a su capacidad de reducir esta liberación. Las mutaciones de los RyR están implicadas en varios trastornos de la función del músculo esquelético y cardíaco (v. Priori y Napolitano, 2005).

MÚSCULO LISO

Las propiedades del músculo liso varían considerablemente entre los diferentes órganos, y los mecanismos que relacionan los procesos de membrana y la contracción son igualmente

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

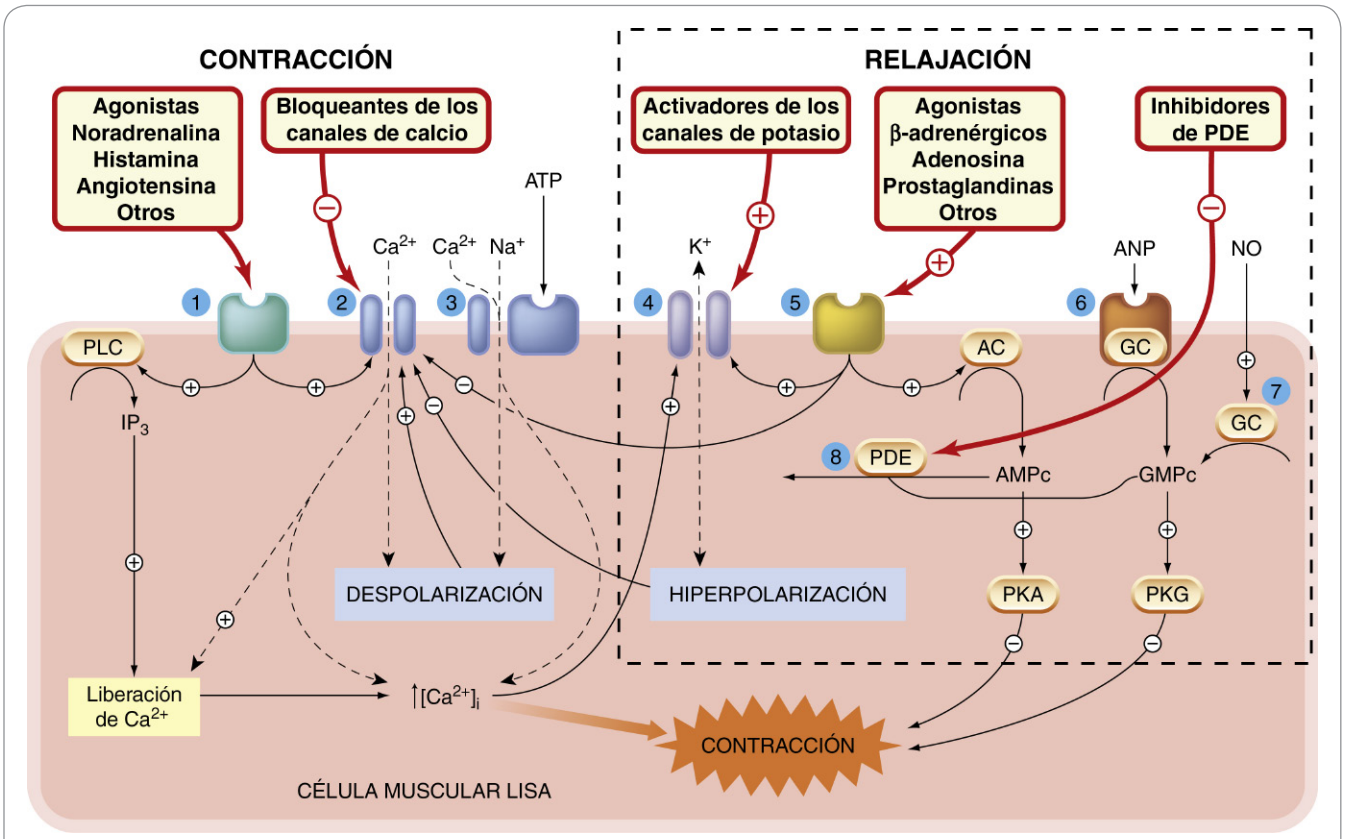


Fig. 4.10 **Mecanismos que controlan la contracción y relajación del músculo liso.** 1. Receptores de agonistas excitadores acoplados a proteínas G, que regulan fundamentalmente la formación de trifosfato de inositol y la función de los canales de calcio. 2. Canales de calcio controlados por el voltaje. 3. Receptor $P2_x$ de ATP (canales catiónicos controlados por ligandos). 4. Canales de potasio. 5. Receptores de agonistas inhibidores acoplados a proteínas G, que regulan fundamentalmente la síntesis de AMPc y la función de los canales de potasio y calcio. 6. Receptor del péptido natriurético auricular (ANP), acoplado directamente a la guanilato ciclasa (GC). 7. Guanilato ciclasa soluble, activada por el óxido nítrico (NO). 8. Fosfodiesterasa (PDE), la principal vía de inactivación del AMPc y el GMPc. AC, adenilato ciclasa; PKA, proteína cinasa A; PKG, proteína cinasa G; PLC, fosfolipasa C.

variables y más complejos que los que se registran en otros tipos de músculo. La actividad rítmica espontánea se produce en numerosos órganos, a través de mecanismos que producen oscilaciones de la $[Ca^{2+}]_i$ (v. Berridge, 2009). El potencial de acción del músculo liso es un proceso bastante «perezoso e impreciso» si se compara con la respuesta más «militar» de los músculos esquelético y cardíaco y se propaga por el tejido de una forma mucho más lenta y vacilante. En la mayoría de los casos, el potencial de acción se origina en los canales de calcio de tipo L, no en los canales de sodio controlados por el voltaje, y esta es una vía importante de entrada de Ca^{2+}. Por otra parte, muchas células musculares lisas poseen receptores P2X, canales catiónicos controlados por ligandos, que permiten que entre calcio cuando es activado por el ATP liberado por los nervios del sistema autónomo (v. capítulo 12). Las células musculares lisas almacenan además Ca^{2+} en el RE, de donde puede liberarse cuando el IP_3 activa los IP_3R (v. capítulo 3). El IP_3 procede de la activación de muchos tipos de receptores acoplados a proteínas G. A diferencia de lo que sucede en los músculos cardíaco y esquelético, el músculo liso puede liberar Ca^{2+} y contraerse cuando se activan esos receptores sin que necesariamente se produzca despolarización ni entrada de Ca^{2+} a través de la membrana plasmática. Los RyR también están presentes en muchas células de músculo liso, y la liberación de Ca^{2+} inducida por calcio a través de estos canales podría participar en la génesis de la contracción muscular (v. fig. 4.9) o acoplarse a los canales de K^+ activados por calcio de la membrana plasmática para regular el potencial de membrana y, por tanto, la entrada de Ca^{2+} a través de los canales de calcio controlados por voltaje (fig. 4.10).

La maquinaria contráctil del músculo liso se pone en marcha cuando se fosforila la *cadena ligera de la miosina* para que pueda separarse de los filamentos de actina. Esta fosforilación está catalizada por una cinasa, la *cinasa de cadenas ligeras de miosina* (MLCK), que se activa cuando se une a Ca^{2+}–calmodulina (v. fig. 4.9)–. Una segunda enzima, la *miosina fosfatasa,* invierte el proceso de fosforilación y relaja el músculo. Por consiguiente, la MLCK y la miosina fosfatasa ejercen un efecto equilibrado, favoreciendo la contracción y la relajación, respectivamente. Ambas enzimas están reguladas por nucleótidos cíclicos (AMPc y GMPc; v. capítulo 3) y muchos fármacos que contraen o relajan el músculo liso por mediación de receptores acoplados a proteínas G o de receptores ligados a guanilato ciclasa actúan de este modo. En la figura 4.10 se resumen los mecanismos principales a través de los cuales los fármacos controlan la contracción del músculo liso. La complejidad de estos mecanismos de control e interacciones es la razón por la que los farmacólogos han estado fascinados por el músculo liso desde hace tanto tiempo. Muchos fármacos actúan contrayendo o relajando el músculo liso, sobre todo los que actúan sobre los sistemas cardiovascular, respiratorio y digestivo, como se explica en capítulos posteriores, en los que se ofrecen detalles sobre fármacos específicos y sus efectos fisiológicos.

Contracción muscular

- El músculo se contrae cuando aumenta la $[Ca^{2+}]_i$.
- En el músculo esquelético, la despolarización induce una salida rápida de Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico (RS). En el músculo cardíaco, el calcio entra por los canales controlados por el voltaje y esta entrada inicial desencadena la liberación adicional de calcio del RS. En el músculo liso, la señal de calcio se debe en parte a la entrada de Ca^{2+} y en parte a la liberación mediada por IP_3 desde el RS.
- El músculo liso puede contraerse sin necesidad de potenciales de acción, por ejemplo, cuando un agonista se une a un receptor acoplado a las proteínas G y se forma IP_3.
- Para que se active la maquinaria contráctil del músculo liso tiene que fosforilarse la cadena ligera de la miosina, un mecanismo que está regulado por diversos sistemas de segundos mensajeros.

LIBERACIÓN DE MEDIADORES QUÍMICOS

Una parte importante de la farmacología se basa en las interferencias en los mediadores químicos del propio organismo, en concreto los neurotransmisores, las hormonas y los mediadores inflamatorios. A continuación describimos algunos de los mecanismos comunes que intervienen en la liberación de estos mediadores y no debe sorprender que el Ca^{2+} desempeñe un papel protagonista. Por consiguiente, los fármacos y demás sustancias que alteran los diversos mecanismos de control que regulan la $[Ca^{2+}]_i$ influyen igualmente en la liberación de los mediadores y esta es la causa de muchos de los efectos fisiológicos que originan.

Los mediadores químicos que liberan las células se clasifican en dos grupos fundamentales (fig. 4.11).

- Mediadores presintetizados y empaquetados en vesículas de almacenamiento (denominados a veces gránulos de almacenamiento), que se liberan por *exocitosis*. Este grupo tan extenso comprende todos los neurotransmisores y neuromoduladores convencionales (v. capítulos 12 y 36) y muchas hormonas. También incluye proteínas secretadas, como citocinas (capítulo 17), y diversos factores de crecimiento (capítulo 18).
- Mediadores sintetizados según las necesidades y liberados por difusión o por medio de transportadores de membrana.[5] Este grupo engloba al óxido nítrico (capítulo 20) y muchos mediadores lipídicos (p. ej., prostanoides, capítulo 17) y endocannabinoides (capítulo 19), liberados de la célula postsináptica para actuar retrógradamente sobre las terminaciones nerviosas.

Los iones de calcio desempeñan un papel fundamental en ambos casos, ya que un aumento de $[Ca^{2+}]_i$ pone en marcha la exocitosis y también es el principal activador de las enzimas responsables de la síntesis de mediadores con capacidad de difusión.

Además de los mediadores liberados por las células, hay algunos que se forman en el plasma a partir de precursores, siendo dos de los ejemplos más destacados las *cininas* (capítulo 18) y la *angiotensina* (capítulo 22), que son péptidos que proceden de la escisión de proteínas circulantes mediada por proteasas.

[5]La liberación mediada por transportadores se observa también con neurotransmisores almacenados en vesículas, aunque en cantidades muy inferiores a las de la exocitosis (v. capítulo 13).

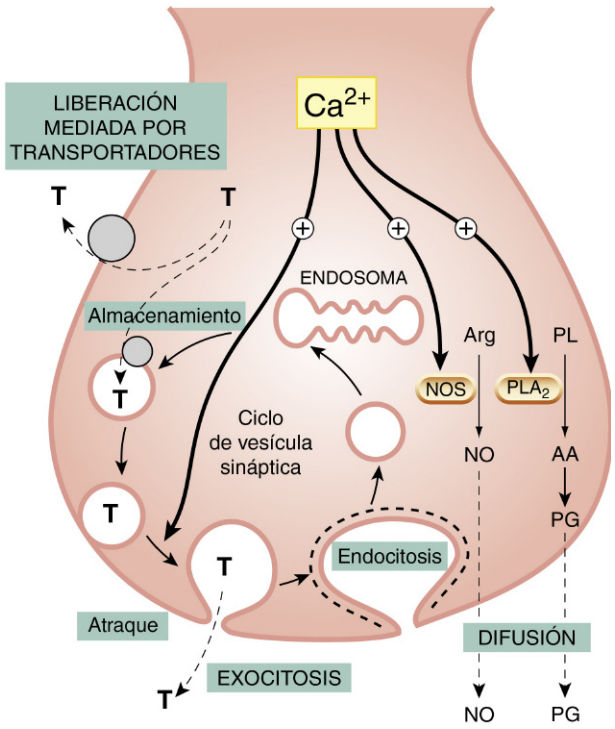


Fig. 4.11 Funciones de la exocitosis, el transporte mediado por transportadores y la difusión en la liberación de mediadores. El mecanismo principal de la liberación de monoaminas y mediadores peptídicos es la exocitosis mediada por Ca^{2+}, pero también puede existir una liberación mediada por transportadores a partir del citosol. T representa una amina transmisora típica, como noradrenalina o 5-hidroxitriptamina. El óxido nítrico (NO) y las prostaglandinas (PG) se liberan por difusión inmediatamente después de su síntesis a partir de arginina (Arg) y ácido araquidónico (AA), respectivamente, por mediación de enzimas activadas por Ca^{2+}, la óxido nítrico sintetasa (NOS) y la fosfolipasa A_2 (PLA_2) (v. más detalles en los capítulos 17 y 20).

EXOCITOSIS

La exocitosis tiene lugar en respuesta a un incremento de la $[Ca^{2+}]_i$ y es el principal mecanismo de liberación de transmisores (v. fig. 4.11) en los sistemas nerviosos periférico y central, así como en las células endocrinas y los mastocitos. También es muy parecida la secreción de enzimas y otras proteínas por las glándulas gastrointestinales y exocrinas. La exocitosis (v. Burgoyne y Morgan, 2002) supone una fusión entre las membranas de las vesículas sinápticas y la superficie interna de la membrana plasmática. Las vesículas se han cargado previamente con los transmisores almacenados y la liberación se produce en cantidades discretas, o cuantos, cada uno de los cuales corresponde al contenido de una vesícula. Los primeros en observar este fenómeno fueron Katz et al., que, en los años cincuenta, registraron «potenciales miniatura de placa terminal» espontáneos en la unión neuromuscular de la rana y comprobaron que cada uno de ellos se debía a la liberación espontánea de una cantidad de acetilcolina. También comprobaron que la liberación desencadenada por la estimulación nerviosa obedecía a la liberación simultánea de varios cientos de estos cuantos; este fenómeno dependía fundamentalmente de la presencia de Ca^{2+} en la solución del baño. Se pudo demostrar inequívocamente que los cuantos representaban vesículas que liberaban su contenido por exocitosis gracias a estudios de microscopia electrónica, en los que se procedió a congelar rápidamente las vesículas durante la liberación viéndolas en pleno proceso de expulsión, y a mediciones electrofisiológicas muy elegantes que confirmaron

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

que la capacitancia de la membrana (que es proporcional a la superficie de la membrana presináptica) aumentaba de forma escalonada cada vez que se fusionaba una vesícula y después se recuperaba gradualmente a medida que la membrana de las vesículas se retiraba de la superficie. También existen pruebas bioquímicas que demuestran que, además del transmisor, se liberan simultáneamente otros componentes vesiculares.

▼ En las terminaciones nerviosas especializadas en la transmisión sináptica rápida, el Ca^{2+} penetra a través de canales de calcio controlados por el voltaje, fundamentalmente de los tipos N y P/Q (v. tabla 4.1), y las vesículas sinápticas quedan «atracadas» en zonas activas (regiones especializadas de la membrana presináptica en las cuales tiene lugar la exocitosis). Estas zonas se encuentran cerca de los canales de calcio correspondientes y de las zonas ricas en receptores de la membrana postsináptica opuesta. En otras regiones en las que la velocidad no tiene una importancia crucial, el Ca^{2+} puede proceder de las reservas intracelulares y la organización espacial de las zonas activas no es tan evidente. Es habitual que las células secretoras, como las neuronas, liberen más de un mediador (p. ej., un neurotransmisor «rápido» como glutamato y un neurotransmisor «lento» como un neuropéptido) a partir de distintas vesículas (v. capítulo 12). Las vesículas que contienen neurotransmisores rápidos se encuentran en la proximidad de las zonas activas, mientras que las cargadas con neurotransmisores lentos se encuentran en localizaciones más distantes. Debido a esa organización espacial tan ajustada, el neurotransmisor rápido se libera tan pronto como se abren los canales de calcio vecinos, antes de que el Ca^{2+} pueda difundir a través de la terminación, mientras que para la liberación del transmisor lento se necesita que el Ca^{2+} difunda más lejos. Debido a ello, la liberación de los neurotransmisores rápidos se produce en cada impulso, incluso a frecuencias de estimulación muy bajas, mientras que la de los transmisores lentos solo responde a frecuencias de estimulación superiores. Por consiguiente, la velocidad de liberación de ambos depende sobre todo de la frecuencia y el patrón de descarga de la neurona presináptica (fig. 4.12). En las células no excitables (p. ej., la mayoría de las glándulas exocrinas y endocrinas), el mecanismo lento predomina y es activado fundamentalmente por la liberación de Ca^{2+} a partir de las reservas intracelulares.

El calcio induce la exocitosis al unirse a la proteína acoplada a la vesícula, la *sinaptotagmina,* lo que favorece la asociación entre una segunda proteína acoplada a la vesícula, la *sinaptobrevina,* y una proteína relacionada, la *sintaxina,* en la cara interna de la membrana plasmática. Esta asociación ocasiona una estrecha aposición entre las membranas vesicular y plasmática y hace que se fusionen. Este grupo de proteínas, conocidas en conjunto como SNARE, desempeñan un papel clave en la exocitosis.

Una vez que se produce la exocitosis, la vesícula vacía[6] es recapturada por endocitosis y vuelve al interior, donde se fusiona con la membrana endosómica, de mayor tamaño. El endosoma forma nuevas vesículas, que captan el transmisor del citosol mediante proteínas transportadoras específicas y vuelven a quedar atracadas en la membrana presináptica. Esta secuencia, que suele durar varios minutos, está controlada por diversas proteínas «de tráfico» asociadas a la membrana plasmática y las vesículas, así como a proteínas citosólicas. Pueden encontrarse más detalles acerca de la exocitosis y el reciclaje de las vesículas en Nestler et al. (2008) y Südhof (2004). De momento, se conocen pocos ejemplos de fármacos que alteren la liberación de transmisores mediante una interacción con las proteínas sinápticas, aunque las neurotoxinas botulínicas (v. capítulo 13) ejercen sus efectos por escisión proteolítica de las proteínas SNARE.

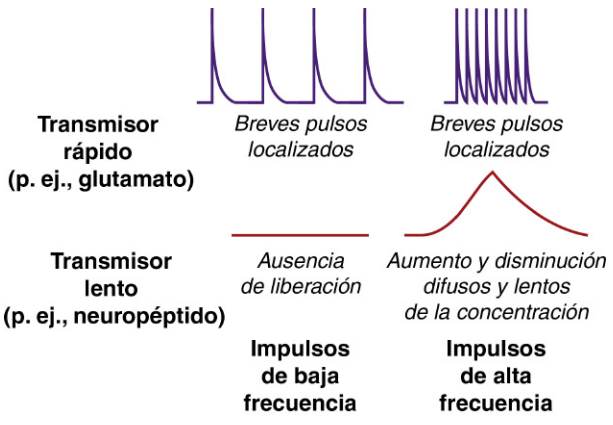


Fig. 4.12 Evolución temporal y dependencia de la frecuencia de la liberación de transmisores «rápidos» y «lentos». Los transmisores rápidos (p. ej., glutamato) se almacenan en las vesículas sinápticas que se encuentran «atracadas» en las inmediaciones de los canales de calcio controlados por voltaje en la membrana de la terminación nerviosa y se liberan en una breve descarga cuando la membrana se despolariza (p. ej., mediante un potencial de acción). Los transmisores lentos (p. ej., neuropéptidos) se almacenan en vesículas diferentes alejadas de la membrana. Su liberación es más lenta debido a que han de migrar hasta la membrana, y tan solo tiene lugar cuando se produce un incremento suficiente de $[Ca^{2+}]_i$.

MECANISMOS NO VESICULARES DE LIBERACIÓN

Si cree que este modelo tan bonito y pulcro de transmisores empaquetados y esperando obedientemente a salir de la célula en respuesta a una descarga de Ca^{2+} parece demasiado perfecto para ser cierto, quede tranquilo, porque la realidad no es tan sencilla. La acetilcolina, la noradrenalina y otros mediadores pueden salir de las terminaciones nerviosas a partir del compartimento citosólico, independientemente de la fusión vesicular, utilizando transportadores de la membrana plasmática (v. fig. 4.11). Fármacos como las **anfetaminas,** que liberan aminas de las terminaciones nerviosas centrales y periféricas (v. capítulos 14 y 39), desplazan la amina endógena desde las vesículas de almacenamiento al citosol, desde donde escapa por mediación de un transportador de monoaminas presente en la membrana plasmática, un mecanismo que no depende del Ca^{2+}.

El óxido nítrico (v. capítulo 20) y los metabolitos del ácido araquidónico (p. ej., prostaglandinas; v. capítulo 17) son dos ejemplos importantes de mediadores liberados desde el citosol por difusión a través de la membrana o extrusión efectuada por transportadores, en lugar de por exocitosis. Los mediadores no quedan almacenados, sino que escapan de la célula inmediatamente después de su síntesis. En ambos casos, la enzima que cataliza la síntesis es activada por el Ca^{2+} y el control constante de la velocidad de síntesis depende de la $[Ca^{2+}]_i$. Este tipo de liberación es necesariamente más lento que la exocitosis clásica, pero, en el caso del óxido nítrico, es suficientemente rápido para funcionar como un verdadero neurotransmisor (v. fig. 12.5 y capítulo 20).

TRANSPORTE IÓNICO EPITELIAL

El túbulo renal, las glándulas salivales, el tubo digestivo y el revestimiento de las vías respiratorias están constituidos por epitelios secretores de líquido. En todos estos casos, las células epiteliales se organizan en capas que separan el compartimento interior (irrigado por la sangre) y la luz exterior, hacia o desde la cual se produce la secreción. La secreción líquida depende de dos mecanismos diferentes, que a menudo coexisten en una misma célula e interactúan entre sí. Greger (2000) y Ashcroft (2000) han publicado descripciones más detalladas. Los dos mecanismos (fig. 4.13) dependen, respectivamente, del transporte de Na^+ y de Cl^-.

En el caso del transporte de Na^+, la secreción tiene lugar debido a que el sodio entra pasivamente por un extremo de

[6]No siempre se descarga completamente el contenido de la vesícula. Las vesículas pueden fusionarse provisionalmente con la membrana celular y liberar solo una parte de su contenido (v. Burgoyne y Morgan, 2002) antes de desconectarse (denominada *exocitosis de besa y corre*).

Liberación de mediadores

- La mayoría de los mediadores químicos se conservan en vesículas de almacenamiento y se liberan por exocitosis. Algunos se sintetizan según las necesidades y se liberan por difusión o por mediación de transportadores de membrana.
- La exocitosis se pone en marcha cuando aumenta la $[Ca^{2+}]_i$. Ello promueve una interacción entre las proteínas de la vesícula sináptica y la membrana plasmática, lo que a su vez induce la fusión de las membranas.
- Tras la liberación de sus contenidos, las vesículas se reciclan y se cargan de nuevo con el neurotransmisor.
- Muchas células secretoras contienen más de un tipo de vesícula, las cuales contienen distintos mediadores que se secretan de forma independiente.
- Los fármacos que interactúan con los mecanismos de transporte de la membrana pueden liberar directamente desde el citosol los mediadores almacenados (p. ej., neurotransmisores) con independencia del calcio y la exocitosis.
- Los mediadores no almacenados, como los prostanoides y el ácido nítrico, se liberan tras aumentos de la $[Ca^{2+}]_i$ que activan las enzimas responsables de su síntesis.

la célula y es expulsado activamente por el opuesto, arrastrando agua de forma pasiva. Para este mecanismo resulta fundamental un tipo de canales de sodio epiteliales (ENaC) muy regulados, que permiten la entrada de Na^+.

Los canales de sodio epiteliales (v. De la Rosa et al., 2000) se expresan en abundancia, tanto en las células epiteliales como en las neuronas y otras células excitables, en las que prácticamente se desconoce qué funciones cumplen. Los ENaC están regulados fundamentalmente por la aldosterona, una hormona sintetizada por la corteza suprarrenal y que favorece la reabsorción renal de Na^+ (capítulo 29). La aldosterona, como otras hormonas esteroideas, ejerce su efecto mediante la regulación de la expresión génica (v. capítulo 3) y potencia la expresión de los ENaC, con lo que incrementa el transporte de Na^+ y líquido. Los ENaC son bloqueados selectivamente por determinados diuréticos, en especial la amilorida (v. capítulo 29), un fármaco muy utilizado para estudiar el funcionamiento de los ENaC en diferentes condiciones.

El transporte de cloruro tiene una importancia muy especial en las vías respiratorias y el tubo digestivo. En las primeras resulta esencial para la secreción hídrica, mientras que en el colon media la reabsorción de líquidos; la diferencia radica en la distinta organización de los diferentes canales y transportadores en relación con la polaridad de las células. El diagrama simplificado de la figura 4.13B representa lo que sucede en el páncreas, donde la secreción depende del transporte de Cl^-. La molécula fundamental en el transporte del Cl^- es el *regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística* (CFTR; v. Hwang y Sheppard, 1999), que debe su nombre a los estudios iniciales sobre la fibrosis quística, un trastorno hereditario, los cuales revelaron que estaba relacionada con una alteración de la conductancia de Cl^- en la membrana de las células epiteliales secretoras. Se comprobó que el gen CFTR (identificado mediante laboriosos estudios de ligamiento genético y aislado en 1989) codifica un canal iónico permeable a Cl^-. La interrupción de la secreción acarrea diversas consecuencias fisiológicas, especialmente en las vías respiratorias, pero también en muchos otros órganos, como las glándulas sudoríparas y el

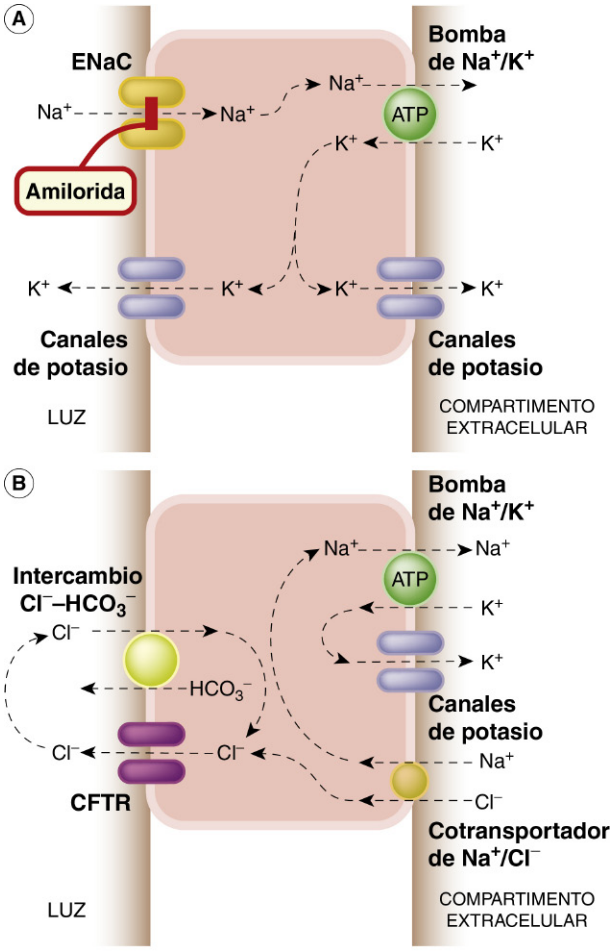


Fig. 4.13 Mecanismos generalizados del transporte iónico epitelial. Estos mecanismos tienen importancia en los túbulos renales (v. más detalles en el capítulo 29) y también en muchos otros lugares, como el tubo digestivo y las vías respiratorias. El mecanismo exacto puede variar según el tejido, dependiendo de la expresión y localización de canales y bombas. [**A**] Transporte de sodio. Un tipo especial de canal de sodio epitelial (ENaC) controla la entrada de Na^+ a la célula desde la superficie luminal y la bomba de intercambio Na^+/K^+ expulsa activamente el sodio por la superficie apical. Los iones de K^+ se desplazan pasivamente a través de canales de potasio. [**B**] Transporte de cloruro. El Cl^- sale de la célula por un canal especial de la membrana, el regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), después de entrar en la célula por la superficie apical mediante el cotransportador de Na^+/Cl^-, o por la superficie luminal mediante el cotransportador de Cl^-/HCO_3^-.

páncreas. Los estudios referidos a las mutaciones asociadas a la enfermedad del gen CFRT han revelado la mayor parte de los mecanismos moleculares implicados en el transporte de Cl^-, pero sin que se hayan generado avances terapéuticos significativos hasta la fecha. De momento no se ha identificado ningún fármaco terapéutico que interaccione específicamente con los CFTR.

Los transportes de Na^+ y Cl^- están regulados por mensajeros intracelulares, especialmente el Ca^{2+} y el AMPc; este último activa las proteína cinasas e induce la fosforilación de los canales y los transportadores. El propio CFTR es activado por el AMPc. En el tubo digestivo, el aumento de la síntesis de AMPc acelera considerablemente la secreción hídrica, un efecto que da lugar a la diarrea tan abundante que se observa

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

en el cólera (v. capítulo 3) y otros procesos inflamatorios en los que aumenta la síntesis de prostaglandinas (v. capítulo 17). La activación de los receptores acoplados a proteínas G, que induce la liberación de Ca^{2+}, también estimula la secreción, posiblemente mediante la activación del CFTR. En capítulos sucesivos aparecen numerosos ejemplos de fármacos que alteran la secreción epitelial mediante la activación o el bloqueo de los receptores acoplados a las proteínas G.

Transporte iónico epitelial



- Muchos epitelios (p. ej., túbulos renales, glándulas exocrinas, vías respiratorias) se han especializado en el transporte de iones específicos.
- Este tipo de transporte depende de una clase de canales de sodio epiteliales (ENaC) que permiten que entre sodio en la célula por una superficie, acoplado a la expulsión activa de Na^+, o en intercambio por otro ión en la superficie opuesta.
- El transporte de aniones depende de un canal de cloruro específico (el regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística [CFTR]), cuya mutación da lugar a esta enfermedad.
- La actividad de los canales, bombas e intercambiadores está regulada por varios segundos mensajeros y receptores nucleares, que controlan el transporte de iones por vías específicas.

BIBLIOGRAFÍA Y LECTURAS RECOMENDADAS

Bibliografía general

Alexander, S.P.H., Benson, H.E., Faccenda, E., et al., 2013. The Concise Guide to Pharmacology 2013/2014. Br. J. Pharmacol. Special Issue 170 (8), 1449-1896. (*Contains a brief description of a range of ion channels and the drugs that interact with them*)

Berridge, M.J., 2012. Cell Signalling Biology. Portland Press doi:10.1042/csb0001002. (*Free ebook available on line at www.cellsignallingbiology.org; a regularly updated resource that covers various aspects of cell signalling in a highly readable format*)

Kandel, E.R., Schwartz, J.H., Jessell, T.M., Siegelbaum, S.A., Hudspeth, A.J., 2013. Principles of Neural Science. McGraw-Hill, New York. (*Excellent, well-written textbook of neuroscience*)

Katz, B., 1966. Nerve, Muscle and Synapse. McGraw–Hill, New York. (*A classic account of the ground-breaking electrophysiological experiments that established the basis of nerve and muscle function*)

Nestler, E.J., Hyman, S.E., Malenka, R.C., 2008. Molecular Neuropharmacology, second ed. McGraw–Hill, New York. (*Excellent modern textbook*)

Segundos mensajeros y regulación del calcio

Berridge, M.J., 2009. Inositol trisphosphate and calcium signalling mechanisms. Biochim. Biophys. Acta. Mol. Cell Res. 1793, 933-940. (*Clear and readable up-to-date account of the mechanisms and versatility of calcium signalling*)

Berridge, M.J., Bootman, M.D., Roderick, H.L., 2003. Calcium signalling: dynamics, homeostasis and remodelling. Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 4, 517-529.

Clapham, D.E., 2007. Calcium signalling. Cell 131, 1047-1056. (*Excellent, readable and well-illustrated short review article – recommended*)

Fliegert, R., Gasser, A., Guse, A.H., 2007. Regulation of calcium signalling by adenine-based second messengers. Biochem. Soc. Trans. 35, 109-114. (*Summary of second messenger role of cADPR and NAADP*)

Mikoshiba, K., 2007. IP_3 receptor/Ca^{2+} channel: from discovery to new signaling concepts. J. Neurochem. 102, 1426-1446. (*Interesting account of the discovery of the IP_3 receptor and its functional role*)

Morgan, A.J., Platt, F.M., Lloyd-Evans, E., Galione, A., 2011. Molecular mechanisms of endolysosomal Ca^{2+} signalling in health and disease. Biochem. J. 439, 349-374.

Excitación y canales iónicos

Ashcroft, F.M., 2000. Ion Channels and Disease. Academic Press, San Diego. (*A very useful textbook that describes the physiology of different kinds of ion channels, and relates it to their molecular structure; the book emphasises the importance of 'channelopathies', genetic channel defects associated with disease states*)

Ashcroft, F.M., 2006. From molecule to malady. Nature 440, 440-447. (*Brief summary and update of the importance of channelopathies*)

Catterall, W.A., 2000. From ionic currents to molecular mechanisms: the structure and function of voltage-gated sodium channels. Neuron 26, 13-25. (*Useful, authoritative review article*)

De la Rosa, D.A., Canessa, C.M., Fyfe, G.K., Zhang, P., 2000. Structure and regulation of amiloride-sensitive sodium channels. Annu. Rev. Physiol. 62, 573-594. (*General review on the nature and function of 'epithelial' sodium channels*)

Goldstein, S.A.N., Bockenhauer, D., Zilberberg, N., 2001. Potassium leak channels and the KCNK family of two-P-domain subunits. Nat. Rev. Neurosci. 2, 175-184. (*Review on this important class of potassium channels*)

Hille, B., 2001. Ionic Channels of Excitable Membranes. Sinauer Associates, Sunderland. (*A clear and detailed account of the basic principles of ion channels, with emphasis on their biophysical properties*)

Jenkinson, D.H., 2006. Potassium channels – multiplicity and challenges. Br. J. Pharmacol. 147 (Suppl.), 63-71. (*Useful short article on the many types of K^+ channel*)

Shieh, C.-C., Coghlan, M., Sullivan, J.P., Gopalakrishnan, M., 2000. Potassium channels: molecular defects, diseases and therapeutic opportunities. Pharmacol. Rev. 52, 557-593. (*Comprehensive review of potassium channel pathophysiology and pharmacology*)

Contracción muscular

Berridge, M.J., 2008. Smooth muscle cell calcium activation mechanisms. J. Physiol. 586, 5047-5061. (*Excellent review article describing the various mechanisms by which calcium signals control activity in different types of smooth muscle – complicated but clear*)

Bers, D.M., 2002. Cardiac excitation–contraction coupling. Nature 415, 198-205. (*Short, well-illustrated review article*)

Priori, S.G., Napolitano, C., 2005. Cardiac and skeletal muscle disorders caused by mutations in the intracellular Ca^{2+} release channels. J. Clin. Invest. 115, 2033-2038. (*Focuses on RyR mutations in various inherited diseases*)

Van Petegem, F., 2012. Ryanodine receptors: structure and function. J. Biol. Chem. 287 (31), 31624-31632.

Secreción y exocitosis

Burgoyne, R.D., Morgan, A., 2002. Secretory granule exocytosis. Physiol. Rev. 83, 581-632. (*Comprehensive review of the molecular machinery responsible for secretory exocytosis*)

Greger, R., 2000. The role of CFTR in the colon. Annu. Rev. Physiol. 62, 467-491. (*A useful résumé of information about CFTR and epithelial secretion, more general than its title suggests*)

Hwang, T.-C., Sheppard, D.N., 1999. Molecular pharmacology of the CFTR channel. Trends Pharmacol. Sci. 20, 448-453. (*Description of approaches aimed at finding therapeutic drugs aimed at altering the function of the CFTR channel*)

Südhof, T.C., 2004. The synaptic vesicle cycle. Annu. Rev. Neurosci. 27, 509-547. (*Summarises the mechanism of vesicular release at the molecular level*)

Proliferación celular, apoptosis, reparación y regeneración

5

RESUMEN

Cada día se crean cerca de 10.000 millones de células nuevas mediante división celular, y esto debe contrarrestarse eliminando del organismo un número similar de forma ordenada. Este capítulo explica cómo se realiza. Nos ocuparemos de la vida y la muerte de la célula: los procesos de replicación, proliferación, apoptosis, reparación y regeneración, y su relación con las acciones de los fármacos. Empezaremos por la replicación celular. Explicaremos cómo los factores de crecimiento hacen que las células se dividan, y a continuación consideraremos la interacción de estas células con la matriz extracelular que también regula la proliferación celular. Describiremos el proceso crucial de la apoptosis (serie programada de acontecimientos que conducen a la muerte celular), bosquejando los cambios producidos en una célula que está preparándose para morir y las vías intracelulares que culminan en su destrucción. Abordaremos la relación de estos procesos con la reparación de tejidos dañados, y las posibilidades de regeneración y de modular esta con nuevos fármacos.

PROLIFERACIÓN CELULAR

La proliferación celular constituye, sin duda, un proceso biológico fundamental. Es una parte integral de muchos procesos fisiológicos y patológicos, como el crecimiento, la curación, la reparación, la hipertrofia, la hiperplasia y el desarrollo de tumores. Puesto que las células necesitan oxígeno para sobrevivir, la *angiogénesis* (desarrollo de nuevos vasos sanguíneos) tiene que acompañar necesariamente a muchos de estos procesos.

Las células en proceso de proliferación pasan por lo que se denomina *ciclo celular,* durante el cual replican todos sus componentes y finalmente se dividen en dos células hijas idénticas. Este proceso está controlado rigurosamente por vías de señales que incluyen tirosina cinasas de receptores o cinasas ligadas a receptores, y la cascada de la proteína cinasa activada por mitógenos (cinasa MAP; v. capítulo 3). En todos los casos, las vías conducen finalmente a la transcripción de los genes que controlan el ciclo celular.

CICLO CELULAR

En los adultos, pocas células se dividen repetidamente y la mayoría se encuentra en un estadio quiescente fuera del ciclo en la fase denominada G_0 (fig. 5.1). Algunas células, como las neuronas y las células del músculo esquelético, permanecen en G_0 toda su vida, mientras que otras, las células de la médula ósea y el epitelio del tubo digestivo, por ejemplo, se dividen todos los días.

El ciclo celular consiste en una serie de acontecimientos ordenados en varias fases secuenciales (v. fig. 5.1), que son:

- G_1: preparación para la síntesis de ADN.
- S: síntesis de ADN y duplicación cromosómica.
- G_2: preparación para la división.
- M: mitosis, división en dos células hijas.

En las células que se dividen de forma continua, G_1, S y G_2 constituyen la *interfase,* es decir, la fase entre una mitosis y la siguiente.

Para la división celular se precisa la sucesión controlada de dos acontecimientos críticos del ciclo celular: la fase S (replicación del ADN) y la fase M (mitosis). El comienzo de cada una de estas fases está regulado cuidadosamente y da lugar a dos *puntos de control* (puntos de restricción) en el ciclo: uno al comienzo de S y otro al inicio de M. Si el ADN está dañado, el ciclo se detiene en uno de estos dos puntos. La integridad de los puntos de control resulta esencial para poder mantener la integridad genética y la incapacidad de detener el ciclo celular en los puntos de control cuando es necesario hacerlo constituye la característica distintiva del cáncer.

Las células inactivas pueden activarse y pasar a la fase G_1 cuando alguna lesión produce estímulos químicos; por ejemplo, una célula epitelial inactiva puede recibir el estímulo de una herida para que se divida y repare la lesión. El impulso para que una célula inicie el ciclo celular (es decir, para que pase de G_0 a G_1) procede de diferentes estímulos; los más importantes son los *factores de crecimiento* que actúan sobre los *receptores del factor de crecimiento,* aunque la activación de receptores acoplados a proteínas G (v. capítulo 3) también puede estimular el ingreso de la célula en el ciclo celular.

Los factores de crecimiento estimulan la síntesis de reguladores positivos del ciclo celular que controlan los cambios necesarios para la división de la célula y reguladores negativos que contrarrestan los positivos. El mantenimiento de un número normal de células en tejidos y órganos requiere un equilibrio entre las señales reguladoras positivas y negativas. La *apoptosis*[1] también controla el número de células.

FACTORES REGULADORES POSITIVOS DEL CICLO CELULAR

El ciclo comienza cuando un factor de crecimiento actúa sobre una célula quiescente, haciendo que se divida. Los factores de crecimiento estimulan la producción de dos familias de proteínas, *ciclinas* y proteína cinasas de serina/treonina denominadas *cinasas dependientes de ciclinas* (cdk), codificadas por los genes de *respuesta tardía.* Las cdk fosforilan secuencialmente varias enzimas, activando algunas e inhibiendo otras, para coordinar la progresión de la célula a lo largo del ciclo.

Todas las cdk están en estado inactivo y tienen que unirse a una ciclina para poder fosforilar sus proteínas diana. Tras la fosforilación, la ciclina es degradada (fig. 5.2) por el *sistema ubicuitina/proteasa,* que comprende varias enzimas que actúan sucesivamente añadiendo pequeñas moléculas de ubicuitina a la ciclina; el polímero de ubicuitina resultante actúa como una «dirección postal» que dirige la ciclina hacia el *proteosoma* en el que se degrada.

Hay ocho grupos principales de ciclinas. De acuerdo con el «modelo clásico» del ciclo celular (v. Satayanarayana y Kaldis, 2009), las que tienen una importancia capital en el control del ciclo son las ciclinas A, B, D y E. Cada ciclina está asociada con una cdk concreta, a la que activa. La ciclina A activa las cdk

[1]Este término es una palabra griega que describe la caída de las hojas o los pétalos de las plantas.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

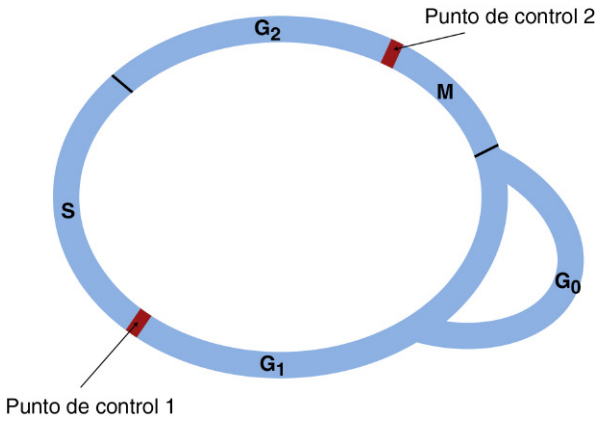


Fig. 5.1 Fases principales del ciclo celular de las células en proceso de división.

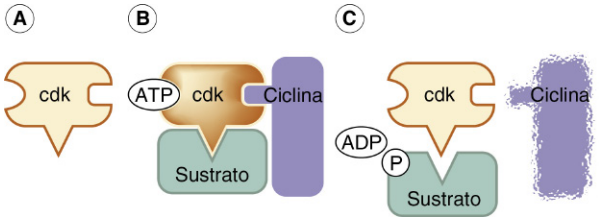


Fig. 5.2 **Representación esquemática de la activación de una cinasa dependiente de ciclina (cdk).** [**A**] Una cdk inactiva. [**B**] La cdk inactiva se activa al unirse a una ciclina; a partir de ese momento puede fosforilar un sustrato proteico (p. ej., una enzima). [**C**] Tras la fosforilación, la ciclina se degrada.

1 y 2; la ciclina B, la cdk1; la ciclina D, las cdk 4 y 6; y la ciclina E, la cdk2. Es esencial la sincronización exacta de todas estas etapas, y muchas proteínas del ciclo son degradadas una vez que han llevado a cabo su función. La figura 5.3 presenta las acciones de los complejos ciclina/cdk a lo largo del ciclo celular.

La actividad de estos complejos ciclina/cdk se modula negativamente en uno de los dos puntos de control. En las células quiescentes en G_0, la ciclina D está presente en concentraciones bajas, y un regulador muy importante, la *proteína Rb*,[2] está hipofosforilado. Esto mantiene el ciclo celular en el punto de control 1 al inhibir la expresión de varias proteínas esenciales para la progresión a las siguientes fases del ciclo. La proteína Rb lleva a cabo su misión uniéndose a factores de transcripción que controlan la expresión de los genes que codifican proteínas fundamentales para la replicación del ADN durante la fase S, como las ciclinas E y A, la ADN polimerasa, la timidina cinasa y la dihidrofolato reductasa.

La acción del factor de crecimiento sobre una célula en G_0 la impulsa a la fase G_1, proceso que prepara a la célula para la fase S. La concentración de ciclina D aumenta, y el complejo ciclina D/cdk fosforila y activa las proteínas necesarias para la replicación del ADN.

Hacia la mitad de G_1, el complejo ciclina D/cdk fosforila la proteína Rb, liberando el factor de transcripción que activa los genes para los componentes citados anteriormente, esenciales para la siguiente fase de síntesis del ADN. Para pasar de la fase G_1 a S (es decir, para superar el punto de control 1) es necesario que actúe el complejo ciclina E/cdk.

Una vez en la fase 1 ya no se pueden invertir los procesos iniciados y la célula no tiene más remedio que continuar con la replicación del ADN y la mitosis. Los complejos ciclina E/cdk y ciclina A/cdk regulan la progresión a través de la fase S al fosforilar y activar las proteínas/enzimas que intervienen en la síntesis del ADN.

En la fase G_2, la célula, que ahora tiene el doble de cromosomas, produce los ARN mensajeros y las proteínas necesarias para duplicar todos los demás componentes celulares que se repartirán entre las dos células hijas.

Los complejos ciclina A/cdk y ciclina B/cdk actúan durante la fase G_2 y son necesarios para pasar a la fase M, es decir, para superar el punto de control 2. Para que pueda comenzar la mitosis se requiere la presencia de complejos ciclina B/cdk en el núcleo.

La **mitosis** consta de cuatro fases:

- *Profase.* Los cromosomas duplicados (que hasta este momento han formado una masa enmarañada en el núcleo) se condensan; cada uno de ellos consta ahora de dos *cromátidas hijas* (el cromosoma original y una copia), que pasan al citoplasma al desintegrarse la membrana nuclear.
- *Metafase.* Los cromosomas se alinean en el ecuador (v. fig. 5.3).
- *Anafase.* Un sistema citoesquelético especializado, el aparato mitótico, captura los cromosomas y los arrastra hacia los polos opuestos de la célula en división (v. fig. 5.3).
- *Telofase.* Se forma una membrana nuclear alrededor de cada dotación de cromosomas. Finalmente, el citoplasma se divide entre las dos células hijas en formación. Cada célula hija quedará en fase G_0 y permanecerá así a menos que reciba el estímulo para avanzar a la fase G_1, tal como se ha descrito anteriormente.

Durante la metafase, los complejos de las ciclinas A y B fosforilan proteínas citoesqueléticas, histonas nucleares, y posiblemente algunos componentes del huso mitótico (los microtúbulos que tiran de las cromátidas durante la metafase).

REGULADORES NEGATIVOS DEL CICLO CELULAR

Uno de los reguladores negativos principales es la proteína Rb, que paraliza el ciclo celular mientras está hipofosforilada.

Los inhibidores de las cdk también sirven de reguladores negativos, ejerciendo su acción fundamental en el punto de control 1. Se conocen dos familias de inhibidores: la *familia CIP* (proteínas inhibidoras de cdk; también conocidas como KIP o proteínas inhibidoras de cinasas): p21, p27 y p57; y la *familia Ink* (inhibidores de cinasas): p16, p19, p15.

La proteína p21 sirve como ejemplo del funcionamiento de un inhibidor de ciclina/cdk. La proteína p21 está controlada por el gen *p53*, un regulador negativo especialmente importante que es relevante en la carcinogénesis, y que actúa en el punto de control 1.

Inhibición del ciclo en el punto de control 1

El gen *p53* ha recibido el nombre de «guardián del genoma». Codifica la proteína p53, un factor de transcripción presente únicamente en concentraciones bajas en células sanas normales. Sin embargo, cuando el ADN sufre algún daño, esta proteína se acumula y activa la transcripción de diversos genes, uno de los cuales codifica p21. La proteína p21 inactiva los complejos ciclina/cdk, evitando de ese modo la fosforilación de Rb y deteniendo el ciclo en el punto de control 1 para que se pueda reparar el ADN. Si la reparación es satisfactoria, el ciclo supera el punto de control 1 y pasa a la fase S. Si fracasa, el gen *p53* pone en marcha la apoptosis o suicidio celular.

Inhibición del ciclo en el punto de control 2

Los daños sufridos por el ADN pueden detener el ciclo en el punto de control 2, pero es poco lo que se sabe sobre los meca-

[2]Llamada así porque las mutaciones gen *Rb* se asocian a tumores de tipo retinoblastoma.

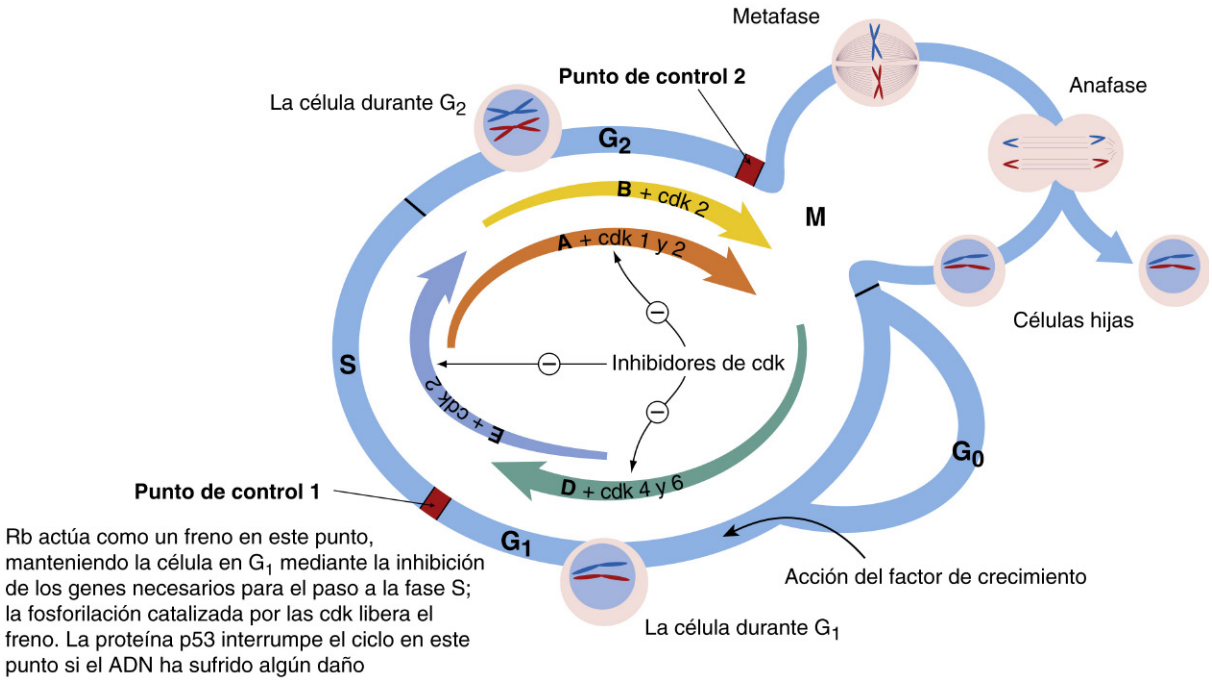


Fig. 5.3 Diagrama esquemático del ciclo celular en el que se han representado las funciones que desempeñan los complejos ciclina/cinasa dependiente de ciclina (cdk). Los procesos esbozados en el ciclo se producen en el interior de una célula como la que se muestra en la figura 5.4. Cuando los factores de crecimiento estimulan una célula inactiva (en fase G_0) para que se divida, la célula pasa a la fase G_1 y se prepara para sintetizar ADN. El avance a través del ciclo depende de la acción secuencial de los complejos ciclina/cdk, que se han representado aquí con flechas de colores; cada flecha lleva el nombre de las ciclinas relevantes: D, E, A y B. Junto a las ciclinas importantes se han colocado las cdk. El grosor de cada flecha representa la intensidad del efecto de la cdk en ese punto del ciclo. La actividad de las cdk está regulada por inhibidores de cdk. Si el ADN sufre algún daño, los productos del gen supresor tumoral *p53* interrumpen el ciclo en el punto de control 1, para que pueda ser reparado. Si fracasa la reparación, se pone en marcha la apoptosis (v. fig. 5.5). En cada fase G se ha representado esquemáticamente el estado de los cromosomas: como un solo par en G_1 y duplicados formando dos cromátidas hijas en G_2. En un ciclo subsidiario se han representado algunos cambios que tienen lugar durante la mitosis (metafase, anafase). Tras la división mitótica, las células hijas pueden entrar en fase G_1 o G_0. Rb, retinoblastoma.

nismos implicados. Parece que un factor sería la inhibición de la acumulación del complejo ciclina B/cdk en el núcleo. Para más detalles acerca del control del ciclo celular, véase *MicroARN* y Swanton (2004).

INTERACCIONES ENTRE LAS CÉLULAS, LOS FACTORES DE CRECIMIENTO Y LA MATRIZ EXTRACELULAR

La proliferación celular está regulada por las interacciones integradas entre factores de crecimiento, células, matriz extracelular (MEC) y metaloproteinasas de la matriz (MMP). La MEC es secretada por las células y constituye una estructura de soporte. También influye enormemente en el comportamiento celular a través de las integrinas de la célula. La expresión de matriz por parte de las células está regulada por factores de crecimiento y citocinas (v. Verrecchia y Mauviel, 2007; Järveläinen et al., 2009). La actividad de algunos factores de crecimiento está determinada, a su vez, por la propia matriz, ya que quedan secuestrados al interactuar con componentes de la matriz y liberados por proteasas secretadas por las células (p. ej., MMP).

La acción de los factores de crecimiento a través de las tirosina cinasas de receptores o cinasas acopladas a receptores (v. capítulo 3) es una parte fundamental de estos procesos. Ejemplos importantes son el *factor de crecimiento de fibroblastos* (FGF), el *factor de crecimiento epidérmico* (EGF), el *factor de crecimiento derivado de plaquetas* (PDGF), el *factor de crecimiento endotelial vascular* (VEGF) y el *factor de crecimiento transformante* (TGF)-β.

Ciclo celular

- El término *ciclo celular* hace referencia a la secuencia de procesos que tienen lugar en una célula cuando se prepara para dividirse. La fase quiescente o estado de reposo se denomina G_0.
- La acción del factor de crecimiento estimula a una célula en G_0 a entrar en el ciclo.
- El ciclo celular se divide en las siguientes fases:
  - G_1: preparación para la síntesis del ADN.
  - S: síntesis del ADN.
  - G_2: preparación para la división.
  - Mitosis: división en dos células hijas.
- En la fase G_0, una proteína hipofosforilada, codificada por el gen Rb, detiene el ciclo al inhibir la expresión de factores críticos necesarios para que se replique el ADN.
- La progresión a lo largo del ciclo está controlada por unas cinasas específicas (cinasas dependientes de ciclinas; cdk) que se activan cuando se unen a unas proteínas específicas denominadas ciclinas.
- El ciclo está impulsado por cuatro ciclinas principales, D, E, A y B, junto con sus complejos cdk; la ciclina D/cdk también libera la inhibición mediada por la proteína Rb.
- Existen proteínas inhibidoras de cdk en la célula. La proteína p21 resulta especialmente importante: se expresa cuando el daño del ADN activa la transcripción del gen p53 y detiene el ciclo en el punto de control 1.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Los componentes fundamentales de la matriz celular son:

- Elementos formadores de fibra, por ejemplo, *especies de colágeno* (las principales proteínas de la matriz) y *elastina.*
- Formadores de elementos distintos de la fibra, por ejemplo, proteoglucanos, glucoproteínas y proteínas adhesivas (p. ej., *fibronectina*). Los proteoglucanos desempeñan una función de regulación del crecimiento, en parte actuando como depósito de factores de crecimiento secuestrados. Algunos proteoglucanos se asocian a la superficie celular, donde unen las células a la matriz. Las proteínas adhesivas mantienen unidos los distintos elementos de la matriz y también forman enlaces entre las células y la matriz por medio de integrinas de la superficie celular.

Otras proteínas de la MEC son la *trombospondina* y la *osteopontina,* que no son elementos estructurales, pero que modulan las interacciones célula-matriz y los procesos de reparación. La producción de los componentes de la MEC está regulada por factores de crecimiento, particularmente TGF-β.

▼La MEC es una diana farmacológica. Se han descrito efectos beneficiosos y adversos. Así, los glucocorticoides reducen la síntesis de colágeno en la inflamación crónica, los inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) pueden modificar los procesos de fibrosis mediante una acción propuesta sobre el (TGF-β). Así, las estatinas pueden disminuir la fibrosis inhibiendo la producción del factor de crecimiento del tejido conjuntivo inducida por la angiotensina (Rupérez et al., 2007) y reducir la expresión de MMP. Esto puede contribuir a sus efectos en las enfermedades cardiovasculares (Tousolis et al., 2009). Entre las consecuencias adversas de algunos fármacos atribuibles a efectos sobre la MEC se cuentan la osteoporosis y el engrosamiento de la piel causados por los glucocorticoides (proceso analizado en Järveläinen et al., 2009). La MEC es, asimismo, un importante objetivo en la investigación sobre nuevos fármacos que regulan la reparación tisular.

FUNCIÓN DE LAS INTEGRINAS

▼Las integrinas son receptores transmembrana ligados a cinasas (v. capítulo 3) compuestos por subunidades α y β. Su interacción con elementos de la MEC (p. ej., fibronectina) desencadena varias respuestas celulares, como la reordenación del citoesqueleto (que no vamos a describir) y la corregulación de la función de factores de crecimiento.

Las señales intracelulares de los receptores de factores de crecimiento y las integrinas son importantes para una proliferación celular óptima (fig. 5.4). Tras la estimulación de las integrinas, una proteína adaptadora y una enzima *(cinasa de adhesión focal)* activan la cascada de cinasas que constituye la vía de señales del factor de crecimiento. Hay varios puntos de comunicación entre las vías de la integrina y el factor de crecimiento (Streuli y Akhtar, 2009). La autofosforilación de los receptores del factor de crecimiento (capítulo 3) se potencia con la activación de la integrina, y la adhesión mediada por esta proteína a la matriz extracelular (v. fig. 5.4) no solo suprime las concentraciones de inhibidores de cdk, sino que es necesaria para la expresión de las ciclinas A y D, y, por tanto, para la progresión del ciclo celular. Además, la activación de las integrinas inhibe la apoptosis (v. más adelante), facilitando aún más la acción de los factores de crecimiento (v. revisiones de Gahmberg et al., 2009, y Barczyk et al., 2010).Varios anticuerpos monoclonales apuntan a las integrinas. Entre ellos están el **natalizumab,** empleado en el tratamiento de la esclerosis múltiple y el **abciximab,** un antitrombótico (capítulo 24).

FUNCIÓN DE LAS METALOPROTEASAS DE LA MATRIZ

▼La degradación de la MEC por las metaloproteinasas es necesaria para el crecimiento, reparación y remodelado de los tejidos. Cuando los factores de crecimiento estimulan a una célula a entrar en el ciclo celular, también estimulan la secreción de metaloproteinasas (en forma de precursores inactivos), que a continuación moldean la matriz, produciendo los cambios locales necesarios para acomodar el mayor número de células. Las metaloproteinasas, a su vez, liberan factores de crecimiento de la MEC y, en algunos casos (p. ej., interleucina [IL]-1β), intervienen también en su transformación de precursores a las formas activas. Su actividad está regulada por los TIMP (inhibidores tisulares de metaloproteasas), secretados también por células locales.

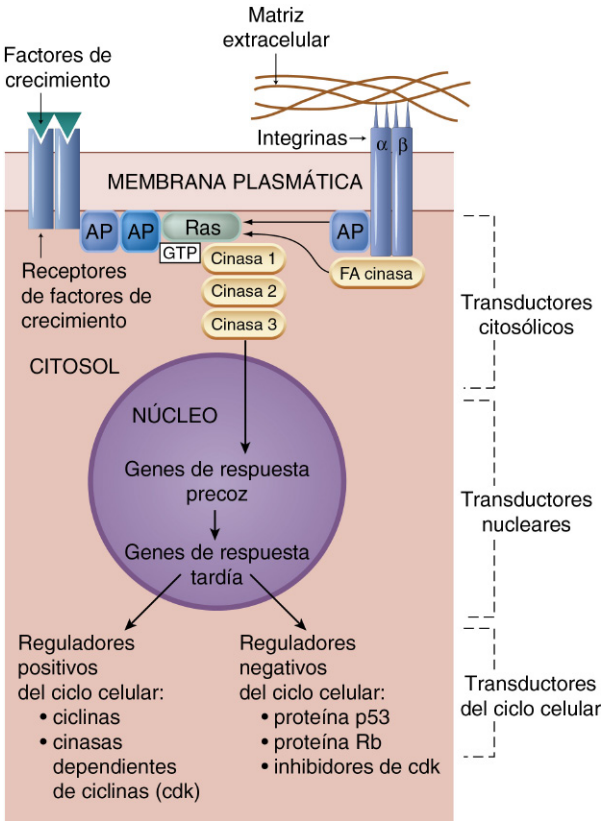


Fig. 5.4 Diagrama simplificado del efecto de los factores de crecimiento sobre una célula en fase G_0. El efecto global del factor de crecimiento es la síntesis de transductores para el ciclo celular. Una célula como la que se representa aquí se embarcará en la fase G_1 del ciclo celular. La mayoría de los receptores de factores de crecimiento poseen una tirosina cinasa integral (v. fig. 3.17). Estos receptores se dimerizan y después se fosforilan mutuamente los residuos de tirosina. Los transductores citosólicos iniciales incluyen proteínas que se unen a los residuos de tirosina fosforilada. Para conseguir un efecto óptimo se requiere la cooperación de las integrinas. Las integrinas (que poseen subunidades α y β) conectan la matriz extracelular con las vías de señalización intracelulares y también con el citoesqueleto celular (que no se ha representado aquí). Los receptores acoplados a proteínas G pueden estimular también la proliferación celular, ya que sus vías intracelulares pueden conectar con la cascada Ras/cinasa (que no se ha representado aquí). AP, proteínas adaptadoras; FA cinasa, cinasa de adhesión focal; Rb, proteína del retinoblastoma.

Además de sus funciones fisiológicas, las metaloproteasas participan en la destrucción tisular que se observa en diversas enfermedades, como la artritis reumatoide, la artrosis, la periodontitis, la degeneración macular, la reestenosis miocárdica, etc. También desempeñan una función crucial en el crecimiento, la invasión y las metástasis tumorales (Skiles et al., 2004; Clark et al., 2008; Marastoni et al., 2008). Debido a esto, se han realizado importantes esfuerzos en el desarrollo de inhibidores sintéticos de las MMP para el tratamiento del cáncer y de los trastornos inflamatorios, aunque los estudios clínicos realizados hasta la fecha han mostrado una eficacia limitada y efectos adversos significativos (v. Fingleton, 2008). La **doxiciclina,** un antibiótico, inhibe también las MMP y se ha usado de forma experimental para este propósito.

ANGIOGÉNESIS

La angiogénesis es un proceso que acompaña normalmente a la proliferación y que consiste en la formación de capilares nuevos a partir de pequeños vasos preexistentes, sin los cuales los nuevos tejidos (incluidos los tumores) no pueden crecer.

Interacciones entre células, factores de crecimiento y la matriz



- Las células secretan los componentes de la matriz extracelular (MEC) y quedan inmersas en este tejido.
- La MEC influye en el crecimiento y comportamiento de las células. También sirve de reserva de factores de crecimiento.
- Las integrinas son receptores celulares transmembrana que interaccionan con elementos de la MEC. Modulan las vías de señales de factores del crecimiento y median, asimismo, los ajustes del citoesqueleto que tienen lugar dentro de la célula.
- Los factores de crecimiento provocan que las células liberen metaloproteinasas que degradan la matriz local, de modo que puedan acomodar el mayor número de células.
- Las metaloproteasas liberan factores de crecimiento a partir de la MEC y pueden activar algunos que se encuentran en forma de precursores.

Los estímulos angiogénicos son citocinas y distintos factores de crecimiento, especialmente el *factor de crecimiento endotelial vascular* (VEGF). Los acontecimientos de la angiogénesis se suceden en el siguiente orden:

1. La membrana basal es degradada localmente por las proteasas.
2. Las células endoteliales migran, formando un brote.
3. Las células endoteliales que siguen a las promotoras proliferan por la influencia del VEGF.
4. El material de la matriz se dispone en torno a los nuevos capilares.

Un anticuerpo monoclonal, el **bevacizumab,** que neutraliza el VEGF, se usa como tratamiento complementario en varios cánceres (v. capítulo 56) y también, mediante inyección ocular, para tratar la degeneración macular asociada a la edad, enfermedad que cursa con proliferación de los vasos sanguíneos retinianos y causa ceguera.

APOPTOSIS Y ELIMINACIÓN CELULAR

La apoptosis es el suicidio celular. Está regulada por un mecanismo intrínseco de autodestrucción programado genéticamente que consiste en una secuencia específica de procesos bioquímicos. Por este motivo se diferencia de la *necrosis,* que es la desintegración desorganizada de células dañadas que liberan sustancias desencadenantes de la respuesta inflamatoria.[3]

La apoptosis desempeña un papel fundamental en la embriogénesis, ya que ayuda a modelar los órganos durante el desarrollo mediante la eliminación de las células superfluas. Es el mecanismo que cada día destruye sin oposición unos 10.000 millones de células del cuerpo humano adulto. Interviene en un gran número de procesos fisiológicos, como el desprendimiento de la mucosa intestinal, la muerte de los neutrófilos cuyo período temporal ha finalizado y la renovación tisular conforme madura el recién nacido. Constituye la base para el desarrollo de la autotolerancia del sistema inmunitario (capítulo 6) y actúa como una primera línea de defensa contra las mutaciones al purgar las células que podrían experimentar una degeneración maligna.

[3]Hay otras formas de muerte celular programada (MCP), como la *autofagia* y (para mayor confusión) la *necrosis programada.* En este capítulo nos centraremos en la apoptosis, también conocida como «MCP de tipo I».

La alteración de la apoptosis también se ve implicada en la fisiopatología de diversos trastornos:

- Enfermedades neurodegenerativas crónicas como la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis múltiple y la enfermedad de Parkinson (capítulo 40).
- Alteraciones con lesiones tisulares agudas o pérdida celular como el infarto de miocardio (capítulo 21), el accidente cerebrovascular o la lesión de médula ósea (capítulo 40).
- Depleción de linfocitos T en la infección por el VIH (capítulo 52).
- Artrosis (capítulo 36).
- Enfermedades hematológicas como la anemia aplásica (capítulo 25).
- Evasión de la respuesta inmunitaria por células cancerosas y resistencia a la quimioterapia del cáncer (capítulo 56).
- Enfermedades autoinmunitarias/inflamatorias como la miastenia gravis (capítulo 13), la artritis reumatoide (capítulo 26) o el asma bronquial (capítulo 28).
- Infecciones víricas con erradicación ineficaz de células infectadas por virus (capítulo 52).

▼La apoptosis reviste una especial relevancia tanto en la regulación de la respuesta inmunitaria como en muchos trastornos en los que constituye un componente básico. Se han publicado algunos datos según los cuales los linfocitos T poseen una vía de regulación negativa controlada por *receptores de muerte celular programada* situados en la superficie celular (p. ej., el receptor PD-1), y normalmente existiría un equilibrio entre las vías estimuladoras inducidas por antígenos y esta vía de inducción de la apoptosis sometida a regulación negativa. El estado de equilibrio es fundamental para el mantenimiento de la tolerancia periférica. Este equilibrio se encuentra alterado en los trastornos autoinmunitarios, en el «agotamiento» de los linfocitos T en las virosis crónicas, como la infección por VIH y, posiblemente, en la evitación de la destrucción inmunitaria por los tumores.

Hay pruebas de que la apoptosis es una *respuesta por defecto* (es decir, que para la supervivencia y la viabilidad de las células se necesita una señalización activa y continua por parte de factores tróficos específicos, citocinas, hormonas y factores de contacto intercelular [moléculas de adherencia, integrinas, etc.]). El mecanismo de autodestrucción se pone en marcha automáticamente a menos que estos factores antiapoptósicos lo inhiban de una manera activa y continuada. Diferentes tipos de células necesitan distintos grupos de factores de supervivencia, que funcionan solo en el ámbito local. Si una célula se extravía o se aparta de la zona protegida por sus señales paracrinas de supervivencia, acaba muriendo.

La retirada de estos factores de supervivencia celular (denominada «muerte por abandono») no es la única vía hacia la apoptosis (fig. 5.5). La maquinaria destructora puede ponerse en marcha por ligandos que estimulan *receptores de muerte celular* y por las lesiones del ADN. Sin embargo, por lo general se acepta la existencia de una íntima conexión entre los procesos de proliferación celular y la apoptosis.

CAMBIOS MORFOLÓGICOS DURANTE LA APOPTOSIS

Cuando una célula muere, adquiere una forma redondeada, la cromatina se condensa en masas espesas, el citoplasma se encoge y la membrana plasmática se llena de ampollas. Por último, y mediante una familia de enzimas proteolíticas denominadas caspasas, la célula se transforma en un conjunto de elementos rodeados por membranas. Este «cadáver» celular emite señales que dicen «cómeme», por ejemplo, fosfatidilserina en la superficie, que son reconocidas por macrófagos que a continuación fagocitan estos restos. Es importante que estos fragmentos celulares estén rodeados por una membrana,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

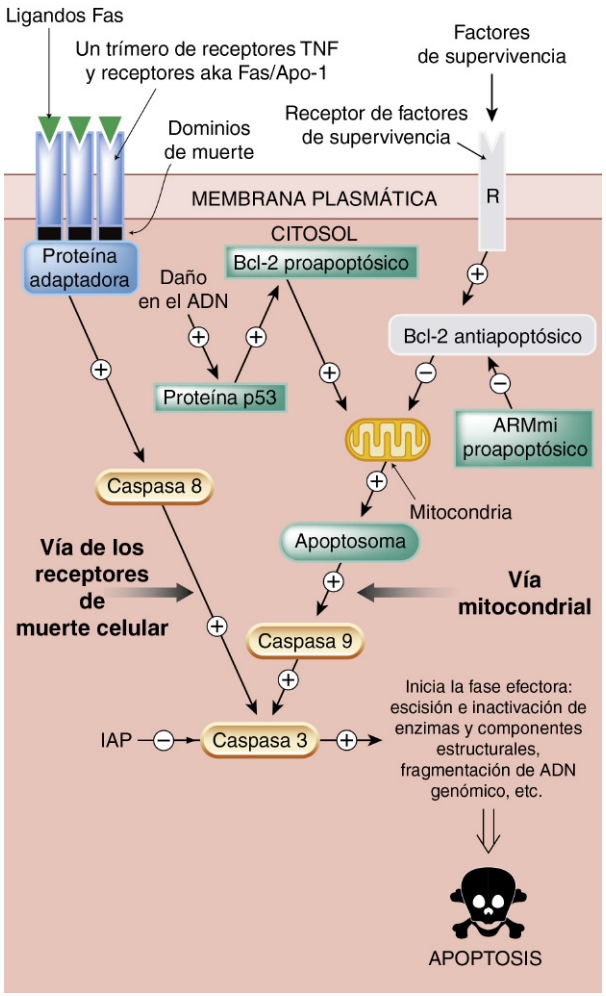


Fig. 5.5 Diagrama simplificado de las dos vías principales de señalización en la apoptosis. La vía de los «receptores de muerte celular» se activa cuando ligandos de extinción específicos estimulan estos receptores, como los miembros de la familia del factor de necrosis tumoral (TNF). Esta estimulación recluta proteínas adaptadoras que activan caspasas iniciadoras (p. ej., caspasa 8), que a su vez activan caspasas efectoras, como la caspasa 3. La vía mitocondrial se activa con distintas señales, como la lesión del ADN. Cuando existe un daño en el ADN que no se puede reparar, la proteína p53 (v. texto y figs. 5.3 y 5.4) activa una vía subordinada que libera citocromo *c* de la mitocondria, con la consiguiente participación del apoptosoma y la activación de una caspasa iniciadora, la caspasa 9. El apoptosoma es un complejo de procaspasa 9, citocromo *c* y factor proteasa de activación apoptósica 1 (Apaf-1). Ambas vías convergen en la caspasa efectora (p. ej., caspasa 3), que provoca la muerte de la célula. Normalmente, la vía subordinada de factores de supervivencia impide la apoptosis al inhibir la vía mitocondrial mediante la activación de un miembro antiapoptósico de la familia Bcl-2. El receptor marcado como «R» representa los receptores respectivos para los factores tróficos, los factores de crecimiento, los factores de contacto intercelular (moléculas de adherencia, integrinas), etc. Para que la célula sobreviva/prolifere es necesario estimular constantemente estos receptores. Si no funciona esta vía (representado en gris), desaparece este estímulo antiapoptósico. IAP, proteína inhibidora de la apoptosis.

porque de no ser así la liberación de los componentes celulares podría desencadenar una reacción inflamatoria. Una salvaguarda adicional de esta es que los macrófagos encargados de la fagocitosis liberan mediadores antiinflamatorios, como TGF-β, anexina 1 e IL-10.

PROTAGONISTAS PRINCIPALES DE LA APOPTOSIS

El abanico de posibles reacciones en la apoptosis presenta una enorme complejidad y varia no solamente en una misma especie, sino también en distintos tipos celulares. A pesar de ello, como han propuesto algunos investigadores, es posible que la reacción o las reacciones clave que dan lugar a la supervivencia o la muerte celular estén controladas por un único gen o una combinación de ellos. De ser así, estos genes podrían ser dianas muy apetecibles para fármacos usados en el tratamiento de muchas enfermedades proliferativas.

En este capítulo solo es posible ofrecer un esquema simple de la apoptosis. Portt et al. (2011) han revisado toda esta área en detalle. Las protagonistas principales son las *caspasas,* familia de proteasas de cisteína presentes en la célula en su forma inactiva. Realizan una exquisita cirugía de proteínas, escindiendo selectivamente un conjunto específico de proteínas diana (enzimas, componentes estructurales que contienen un patrón específico reconocido por las caspasas), inactivando algunas y activando otras. Es necesaria una cascada de aproximadamente nueve caspasas distintas; algunas actúan como iniciadoras que transmiten las señales apoptósicas iniciales, mientras que otras son las responsables de la fase final de la muerte celular (v. fig. 5.5).

Las caspasas «ejecutoras» (p. ej., la caspasa 3) separan e inactivan constituyentes celulares tales como las enzimas de reparación del ADN, la proteína cinasa C y los componentes citoesqueléticos. Una ADNasa es activada y corta el ADN genómico entre los nucleosomas, dando lugar a fragmentos de ADN de aproximadamente 180 pares de bases.

No obstante, no todas las caspasas son enzimas mediadoras de la muerte; algunas intervienen en el procesamiento y la activación de las citocinas (p. ej., la caspasa 8 interviene en el procesamiento de las citocinas proinflamatorias IL-1 e IL-8).

Otra vía, independiente de las caspasas, puede activarse por el *factor iniciador de la apoptosis* (AIF), una proteína liberada por las mitocondrias, que entra en el núcleo y que activa el suicidio celular.

FORMAS DE APOPTOSIS

Existen dos vías principales para llegar a la muerte celular: la estimulación de los receptores de muerte celular por ligandos externos *(vía extrínseca)* y la *vía mitocondrial* interna. Ambas vías activan las caspasas iniciadoras y convergen en una vía final común de caspasas efectoras.

VÍA EXTRÍNSECA

En la membrana plasmática de la mayoría de las células se encuentran los miembros de la familia de receptores del factor de necrosis tumoral (TNFR; también llamados receptores Fas), que funcionan como «receptores de muerte celular» (v. fig. 5.5). Los miembros más destacados de esta superfamilia son el TNFR-1 y el CD95 (también llamados ligandos Fas o Apo-1), si bien se han identificado muchos otros (p. ej., el PD-1, un receptor de muerte celular que puede ser inducido en linfocitos T activados, como se ha comentado anteriormente).

Cada receptor posee un «dominio de muerte» en su cola citoplásmica. La estimulación de los receptores por un ligando, como el propio factor de necrosis tumoral (TNF) o TRAIL,[4] provoca que se conviertan en trímeros y recluten una proteína adaptadora que se une a sus dominios de muerte. El complejo resultante activa la caspasa 8 (y probablemente la caspasa 10), que, a su vez, activan las caspasas efectoras (v. fig. 5.5).

Vía mitocondrial

Esta vía puede ponerse en marcha por daño del ADN o por la falta de factores de supervivencia celular o de otro tipo. De algún modo, la célula es capaz de «auditar» ese daño y decidir si iniciar la vía apoptósica. Es posible que los *cuerpos nucleares de la leucemia promielocítica,* grandes complejos de proteínas en el núcleo, participen en esta actividad (Wyllie, 2010), aunque no está claro cómo lo hacen.

En la regulación de la apoptosis participan los miembros de la familia proteica Bcl-2, un grupo de proteínas con dominios homólogos que permiten interacciones entre sus miembros. Si la célula elige el camino de la apoptosis, la proteína p53 activa la p21 y los miembros proapoptósicos de la familia Bcl-2 –Bid, Bax y Bak–. Además de estos elementos proapoptósicos, esta familia tiene miembros antiapoptósicos (p. ej., el propio Bcl-2).[5] Estos factores compiten entre sí en la superficie de las mitocondrias y el resultado final depende de las concentraciones relativas de estos jugadores moleculares. En caso de una señal proapoptósica, los oligómeros de Bax y/o Bak forman poros en la membrana mitocondrial a través de los cuales salen proteínas como el citocromo *c.*

Una vez liberado, el citocromo *c* forma complejos con una proteína llamada Apaf-1 (factor activador de proteasas apoptósicas 1), y los dos se combinan entonces con la procaspasa 9 y la activan. Esta última enzima activa la vía de las caspasas efectoras. La tríada de citocromo *c,* Apaf-1 y procaspasa 9 recibe el nombre de *apoptosoma* (v. fig. 5.5; v. Riedl y Salvensen, 2007). El óxido nítrico (v. capítulo 20) es otro mediador con posibles acciones proapoptósicas y antiapoptósicas.

En las células normales, los factores de supervivencia (especificados anteriormente) están activando de forma continua unos mecanismos antiapoptósicos y la retirada de estos factores puede provocar la muerte celular de diferentes maneras, dependiendo del tipo de célula. Un mecanismo muy frecuente es un desequilibrio entre los miembros de la familia Bcl-2, que conlleva la supresión de la estimulación de la proteína Bcl-2 antiapoptósica, de manera que queda sin contrarrestar el efecto de las proteínas Bcl-2 proapoptósicas (v. fig. 5.5).

Las dos vías principales de apoptosis están conectadas entre sí, ya que la caspasa 8 de la vía de los receptores de muerte celular puede activar las proteínas Bcl-2 proapoptósicas y, por tanto, la vía mitocondrial.

MicroARN, ciclo celular y apoptosis

Los microARN (miARM), descubiertos apenas en la última década, constituyen una familia de pequeñas secuencias de ARN no codificadoras, presentes en los genomas de plantas y animales y de los que ahora se sabe que inhiben la expresión de genes que codifican la regulación del ciclo celular, la apoptosis (v. fig. 5.5) y la diferenciación y el desarrollo celulares (Carleton et al., 2007; Lynam-Lennon et al., 2009). En torno al 3% de los genes humanos codifican miARN y cerca del 30% de los genes humanos que codifican proteínas sean regulados por miARN.

Actualmente, se considera que la expresión de miARN está asociada a diversas enfermedades como diabetes, obesidad, enfermedad de Alzheimer, enfermedades del sistema cardiovascular, trastornos inflamatorios, enfermedades neurodegenerativas (Barbato et al., 2009), así como a la carcinogénesis, la metástasis y la resistencia a los tratamientos oncológicos (Wurdinger y Costa, 2007; Garzon et al., 2009). Los miARN también pueden actuar como oncogenes y/o genes de supresión tumoral y en la regulación de linfocitos T (Zhou et al., 2009). No es sorprendente que los miARN se consideren como dianas para el desarrollo de nuevos fármacos eficaces en numerosos estados patológicos (Liu et al., 2008; Stenvang et al., 2009; Tasi y Yu, 2010).

Apoptosis

- La apoptosis es la muerte celular programada. Se trata de un proceso biológico esencial para la embriogénesis y la homeostasis tisular, por ejemplo.
- La apoptosis depende de una cascada de proteasas llamadas caspasas. Dos grupos de caspasas iniciadoras convergen en un conjunto de caspasas efectoras, que llevan a cabo la apoptosis.
- Dos vías principales activan las caspasas efectoras: la vía del receptor de muerte celular y la vía mitocondrial.
  - La estimulación de la familia del receptor del factor de necrosis tumoral pone en marcha la vía del receptor de muerte celular. El iniciador principal es la caspasa 8.
  - La vía mitocondrial se activa por factores internos, como el ADN dañado, que inducen la transcripción del gen *p53.* La proteína p53 activa una vía subordinada que libera citocromo *c* de la mitocondria. Este, a su vez, forma complejos con la proteína Apaf-1 y juntos activan la caspasa iniciadora 9.
- En las células intactas, los factores de supervivencia (citocinas, hormonas, factores de contacto entre células) están activando continuamente los mecanismos antiapoptósicos. La retirada de los factores de supervivencia provoca la muerte celular a través de la vía mitocondrial.
- Las caspasas efectoras (p. ej., caspasa 3) ponen en marcha una cascada de proteasas que degradan componentes celulares, ADN, elementos del citoesqueleto, enzimas, etc. Esto reduce la célula a un conjunto de elementos rodeados de membrana que finalmente son fagocitados por los macrófagos.

REPERCUSIONES FISIOPATOLÓGICAS

En una sección anterior se ha explicado brevemente que la proliferación y la apoptosis celulares intervienen en numerosos procesos fisiológicos y patológicos, entre los que figuran:

- El crecimiento de tejidos y órganos en el embrión, y posteriormente a lo largo de la infancia.
- La reposición de células perdidas o cuyo período vital ha caducado, como leucocitos, epitelio intestinal y endometrio uterino.
- Respuestas inmunitarias, entre las que se incluye el desarrollo de tolerancia inmunitaria a proteínas del huésped.
- La cicatrización y reparación tras una lesión o inflamación.
- La hiperplasia (aumento del número de células y de tejido conjuntivo) asociada a la inflamación crónica, la hipersensibilidad o los procesos autoinmunitarios (capítulo 6).
- El crecimiento, la invasión y las metástasis de los tumores (capítulo 56).
- La regeneración tisular.

[4]TRAIL es el ligando inductor de apoptosis relacionado con el factor de necrosis tumoral α. ¿Qué más? Véase Janssen et al. (2005) para una descripción de la función de TRAIL. PD-L1, un ligando del receptor PD-1, aparece en todas las células hematopoyéticas y muchos otros tejidos.

[5]Otro freno para los mecanismos de muerte celular es una familia de proteínas inhibidoras de caspasas que, como es lógico, se denominan IAP (proteínas inhibidoras de la apoptosis).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

La función que desempeñan la proliferación y la apoptosis celulares en los dos primeros procesos citados es muy evidente y no precisa más comentarios. Su participación en la tolerancia inmunitaria se ha comentado brevemente en una sección anterior; sin embargo, los procesos restantes merecen un comentario adicional.

REPARACIÓN Y CICATRIZACIÓN

La reparación tiene lugar cuando se produce una lesión o una pérdida de tejido; de igual modo, interviene en la resolución de las reacciones inflamatorias locales inducidas por un patógeno o un compuesto químico irritante. En algunos casos, los daños o las pérdidas tisulares pueden estimular procesos de *regeneración*, la cual difiere sustancialmente de la reparación y se describe en otro apartado posterior.

Hay una superposición considerable entre los mecanismos activados en la inflamación y la reparación. Ambos implican una serie ordenada de procesos, incluidos migración celular, angiogénesis, proliferación de células del tejido conjuntivo, síntesis de matriz extracelular y, por último, remodelado, todos ellos coordinados por los factores de crecimiento y las citocinas correspondientes al tejido en cuestión. El TGF-β es un regulador clave de varios de esos procesos.

Reparación, cicatrización y regeneración



- La reparación y la cicatrización tienen lugar cuando los tejidos resultan dañados. Son secuelas habituales de la inflamación. Por lo general participan células del tejido conjuntivo, leucocitos y vasos sanguíneos.
- La regeneración es la sustitución del órgano o tejido dañado o perdido. Depende de la presencia de un conjunto de células madre primitivas con capacidad de convertirse en cualquier célula del organismo. La regeneración completa de un tejido u órgano es infrecuente en mamíferos. Los procesos de reparación más rápidos, a menudo acompañados de cicatrices, suelen restituir el daño. Esto podría ser una compensación evolutiva en los mamíferos por su pérdida de capacidad de regeneración.
- No obstante, quizás sea posible activar vías regeneradoras en los mamíferos, al menos en cierto grado y en algunos órganos.

HIPERPLASIA

La hiperplasia (proliferación celular y expansión de la matriz) es una característica distintiva de los trastornos inflamatorios crónicos y autoinmunitarios, como la artritis reumatoide (capítulos 6 y 26), la psoriasis, las úlceras crónicas, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. También subyace a los procesos que originan la hiperreactividad bronquial del asma crónica (capítulo 28) y la glomerulonefritis.

De igual modo, la proliferación celular y los procesos apoptósicos participan en la ateroesclerosis (capítulo 23), la reestenosis y la reparación miocárdica tras un infarto (capítulo 21).

CRECIMIENTO, INVASIÓN Y METÁSTASIS DE LOS TUMORES

Los sistemas de señales de factores de crecimiento, vías antiapoptósicas y controladores del ciclo celular cada vez generan más interés como dianas de nuevas estrategias terapéuticas para el cáncer. Véase el capítulo 56.

CÉLULAS MADRE Y REGENERACIÓN

La regeneración de tejido sustituye al perdido tras daño o enfermedad y permite restaurar la función. Muchos animales (p. ej., anfibios) muestran una capacidad regeneradora impresionante, e incluso son capaces de desarrollar un órgano completo como la cola o una pata. El proceso esencial es la activación de *células madre,* un conjunto de células no diferenciadas que tienen el potencial de desarrollarse en cualquiera de las células más especializadas del organismo (células «totipotentes» o «pluripotentes»). Los anfibios no solo tienen una reserva abundante de estas células primitivas, sino que muchas de sus células más especializadas pueden invertir su diferenciación, convirtiéndose de nuevo en células madre. Entonces, estas se multiplican y siguen de nuevo las rutas embriogénicas de generación del órgano, se dividen varias veces y, finalmente, se diferencian en los distintos tipos celulares necesarios para reponer la estructura perdida.

Sin embargo, en la evolución, los mamíferos hemos perdido esta capacidad en todos los tejidos excepto unos pocos. Las células sanguíneas, el epitelio intestinal y las capas externas de la piel se reponen continuamente a lo largo de toda la vida, pero el recambio y la reposición de células en órganos tales como el hígado, el riñón y el hueso son escasos. Esta «renovación fisiológica» se lleva a cabo por células madre locales específicas de cada tejido.

El hígado tiene una capacidad significativa de autorreponerse y es prácticamente el único de los órganos de los mamíferos con dicha característica. Es capaz de regenerarse hasta su tamaño original en un período de tiempo notablemente corto, siempre que haya quedado indemne al menos el 25%.[6] En este proceso participan las células hepáticas parenquimatosas maduras, así como los demás componentes celulares del hígado.

Es necesario distinguir las *células madre embrionarias* (células ES) de las *células madre adultas* y las *células progenitoras.* Las células ES son las auténticas células pluripotentes del embrión capaces de diferenciarse en cualquier otro tipo celular. Las células madre adultas (células AS) tienen una capacidad más restringida, mientras que las progenitoras solo pueden diferenciarse en un único tipo celular. En mamíferos adultos no hay células ES, pero sí AS, aunque su número es pequeño. Cuando un mamífero sufre un daño o se extirpan sus tejidos, los procesos de reparación suelen corregir las lesiones ocasionadas, frecuentemente con las consiguientes cicatrices. Aparentemente, el cierre rápido de la herida tras la pérdida de una porción tisular (que se realiza de forma notablemente más rápida por los mecanismos de reparación) tiene prioridad sobre la regeneración.

Hasta hace poco tiempo se creía que esta situación era universal, con contadas excepciones,. Sin embargo, algunos trabajos recientes han sugerido que sería posible activar en mamíferos las vías de regeneración, al menos en cierta medida y en algunos órganos. Aunque la regeneración de una extremidad perdida es a todas luces imposible en el ser humano, la regeneración de áreas limitadas de un tejido o una pequeña porción de un órgano podría ser factible. Para ello, es necesario estimular la proliferación, el desarrollo y la diferenciación de algunas células madre en los tejidos adecuados. Asimismo, y esta posibilidad es menos probable en el ser humano, se podría inducir la inversión de la diferenciación de algunas células especializadas. Este

[6]En los mitos griegos se alude a la regeneración del hígado. Prometeo robó el secreto del fuego a Zeus y lo regaló a los humanos. Para castigarlo, Zeus lo ató a una roca en el Cáucaso y cada día un águila desgarraba su carne y devoraba gran parte de su hígado. Sin embargo, el hígado, durante la noche, se regeneraba, de forma que a la mañana siguiente estaba de nuevo completo. La leyenda no dice si el requisito era que el águila dejara un 25% del hígado ni que esta regeneración resulta fisiológicamente demasiado rápida: en la rata se tardan 2 semanas o más en recuperar el tamaño original tras hepatectomías del 66%.

proceso puede tener lugar en algunos mamíferos en situaciones especiales. No obstante, es posible que la reparación represente al Jano de la regeneración, ya que la reparación compensaría la desaparición de la capacidad de regeneración en mamíferos.

▼¿Dónde se pueden obtener las células madre que desarrollen funciones regenerativas? Son varias las posibilidades que están siendo investigadas y, en algunos casos, sometidas a ensayos clínicos, entre ellas las siguientes:

- Células madre embrionarias (disponibilidad limitada e importantes cuestiones éticas).
- Células madre mesenquimatosas obtenidas de médula ósea (Huang et al., 2009; Stapenbeck y Miyoshi, 2009).
- Células madre obtenidas de músculo (Sinanan et al., 2006).
- Células madre pluripotentes inducidas humanas (Nishikawa et al., 2008).
- Células progenitoras residentes en tejidos.

Para que un tejido como el hígado se regenere, las células madre en tejidos locales específicos deben ser estimuladas mediante factores de crecimiento para que entren en el ciclo celular y proliferen. Otros procesos esenciales son aquellos ya comentados, como la angiogénesis, la activación de MMP y la interacción entre matriz y fibronectina para asociar todos los elementos nuevos. También sería necesaria la reposición simultánea de componentes del tejido conjuntivo perdido (fibroblastos, macrófagos, etc.).

Como la mayoría de los tejidos no se regeneran espontáneamente, los mecanismos que pudieran restaurar su capacidad regeneradora tendrían un valor terapéutico inmenso. El tratamiento con células madre se ha convertido en una promesa atractiva para tratar todo tipo de enfermedades, desde incontinencia urinaria y disfunción eréctil hasta cardiopatías y neurodegeneración. Los estudios en animales han confirmado que esta es un área potencialmente provechosa, aunque el tratamiento habitual con células madre en humanos sigue siendo una promesa lejana. La bibliografía es abrumadora, pero los siguientes ejemplos nos ilustran sobre los obstáculos y aspiraciones del campo: reparación de músculo cardíaco dañado (capítulo 21; v. Lovell y Mathur, 2011), reparación de la degeneración retiniana (Ong y da Cruz, 2012), accidente cerebrovascular (Banerjee et al., 2011) y reposición de células secretoras de insulina para tratar la diabetes mellitus de tipo I (capítulo 31; Voltarelli et al., 2007).

PERSPECTIVAS TERAPÉUTICAS

A continuación, enumeramos aquellos abordajes que, probablemente, se muestren más fructíferos.

MECANISMOS APOPTÓSICOS

Los compuestos que pueden modificar la apoptosis están siendo objeto de una intensa investigación (Melnikova y Golden, 2004; MacFarlane, 2009); aquí analizaremos algunas de las líneas más importantes a este respecto.

Los fármacos que favorecen la apoptosis mediante diversos mecanismos fueron anunciados como potenciales innovaciones en el tratamiento del cáncer y están siendo objeto de estudio, aunque ninguno de ellos ha sido aprobado aún para su utilización clínica. Los posibles abordajes proapoptósicos terapéuticos han de dirigirse con precisión hacia los tejidos enfermos, a fin de evitar el riesgo evidente de lesionar otros tejidos. Entre los ejemplos más significativos están los siguientes:

- Se está evaluando un compuesto antisentido contra Bcl-2 **(oblimersén)** en la leucemia linfocítica crónica.
- El **obatoclax,** una pequeña molécula inhibidora de la acción de Bcl-2, se encuentra en estudio para tratar neoplasias malignas hematológicas. Véanse detalles en MacFarlane (2009).
- La tecnología del microARN también podría utilizarse para favorecer la apoptosis (v. fig. 5.5).
- Se están realizando estudios clínicos con anticuerpos monoclonales agonistas del ligando TRAIL del receptor de muerte (p. ej., **lexatumumab**) para el tratamiento de tumores sólidos y linfomas (MacFarlane, 2009).
- Un nuevo fármaco, el **bortezomib,** que inhibe el proteosoma, se halla disponible para el tratamiento de determinados cánceres. Induce la formación de Bax, proteína promotora de la apoptosis de la familia de la Bcl-2, que actúa mediante la inhibición de la Bcl-2 antiapoptósica. El bortezomib actúa inhibiendo parcialmente la acción de NFκB (v. capítulo 3).
- Uno de los genes más específicos del cáncer codifica un inhibidor endógeno de la caspasa, la *survivina.* Esta alcanza concentraciones elevadas en ciertos tumores y se está realizando un estudio clínico con un compuesto de pequeño tamaño molecular que es un supresor de la survivina (Giaccone y Rajan, 2009), con el objetivo de inducir el suicidio de las células cancerosas.

La inhibición de la apoptosis podría prevenir o tratar un gran grupo de trastornos degenerativos frecuentes. Por desgracia, hasta ahora resulta difícil desarrollar esos inhibidores para uso clínico, y varios han demostrado carecer de eficacia en estudios clínicos. Las áreas de interés actuales son:

- El bloqueo, mediante un anticuerpo específico, del receptor de muerte celular PD-1 es una novedosa estrategia potencialmente fructífera en el tratamiento de las infecciones por el VIH, las hepatitis B y C, así como otras infecciones crónicas y algunos cánceres que expresan el ligando de PD-1 (Williams y Bevan, 2006).
- Se están investigando varios inhibidores de caspasas para tratar el infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, hepatopatía, trasplante de órganos y sepsis. El **emricasán** es uno de los candidatos que se está estudiando en pacientes que requieren un trasplante de hígado.

ANGIOGÉNESIS Y METALOPROTEINASAS

La búsqueda de compuestos antiangiogénicos e inhibidores de las MMP viene siendo hasta ahora infructuosa. En el momento actual solo se ha aprobado un fármaco nuevo para usar en el tratamiento del cáncer: el bevacizumab, anticuerpo monoclonal que neutraliza el VEGF, usado además en la degeneración macular senil, enfermedad asociada también con una proliferación excesiva de vasos sanguíneos retinianos.

REGULACIÓN DEL CICLO CELULAR

Los principales reguladores positivos endógenos del ciclo celular son las cdk. Se han desarrollado diversas moléculas pequeñas inhibidoras de cdk que actúan sobre los lugares de unión de ATP de estas cinasas. Un ejemplo es el **flavopiridol,** sometido actualmente a ensayos clínicos, que inhibe todas las cdk interrumpiendo el ciclo celular. Asimismo, favorece la apoptosis, presenta propiedades antiangiogénicas y puede inducir diferenciación (Dickson y Schwartz, 2009).

Algunos compuestos afectan a las vías de activación de las cdk y pueden ser útiles en el tratamiento del cáncer. Entre ellos se cuentan la **perifosina** (aunque por el momento, su futuro es incierto) y la **lovastatina** (un fármaco reductor de los niveles de colesterol, que también puede tener propiedades anticancerosas; v. capítulo 23).

El **bortezomib,** un boronato, se enlaza covalentemente al proteosoma inhibiendo la degradación de las proteínas proapoptósicas. Se emplea para tratar el mieloma múltiple (v. capítulo 56).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

De los diferentes componentes de la vía de señalización del factor de crecimiento, los receptores asociados a tirosina cinasas, la proteína Ras y las cinasas citoplásmicas son los de mayor interés. Entre los inhibidores de cinasas recientemente introducidos para el tratamiento del cáncer se encuentran el **imatinib,** el **gefitinib** y el **erlotinib** (v. capítulo 56).

BIBLIOGRAFÍA Y LECTURAS RECOMENDADAS

Ciclo celular y apoptosis (general)

Ashkenasi, A., 2002. Targeting death and decoy receptors of the tumour necrosis receptor superfamily. Nat. Rev. Cancer 2, 420-429. (*Exemplary review, comprehensive; good diagrams*)

Aslan, J.E., Thomas, G., 2009. Death by committee: organellar trafficking and communication in apoptosis. Traffic 10, 1390-1404.

Barbato, C., Ruberti, F., Cogoni, C., 2009. Searching for MIND: microRNAs in neurodegenerative diseases. J. Biomed. Biotechnol. 2009, 871313.

Carleton, M., Cleary, M.C., Linsley, P.S., 2007. MicroRNAs and cell cycle regulation. Cell Cycle 6, 2127-2132. (*Describes how specific microRNAs act to control cell cycle check points*)

Cummings, J., Ward, T., Ranson, M., Dive, C., 2004. Apoptosis pathway-targeted drugs - from the bench to the clinic. Biochim. Biophys. Acta 1705, 53-66. (*Good review discussing - in the context of anticancer drug development - Bcl-2 proteins, IAPs, growth factors, tyrosine kinase inhibitors and assays for apoptosis-inducing drugs*)

Danial, N.N., Korsmeyer, S.J., 2004. Cell death: critical control points. Cell 116, 205-219. (*Definitive review of the biology and control of apoptosis; includes evidence from* C. elegans, Drosophila *and mammals*)

Dickson, M.A., Schwartz, G.K., 2009. Development of cell-cycle inhibitors for cancer therapy. Curr. Oncol. 16, 36-43. (*Discusses drugs that target the cell cycle that have entered clinical trials*)

Elmore, S., 2007. Apoptosis: a review of programmed cell death. Toxicol. Pathol. 35, 495-516. (*A general overview of apoptosis, including structural changes, biochemistry and the role of apoptosis in health and disease*)

Garzon, R., Calin, G.A., Croce, C.M., 2009. MicroRNAs in Cancer. Annu. Rev. Med. 60, 167-179.

Giaccone, G., Rajan, A., 2009. Met amplification and HSP90 inhibitors. Cell Cycle 8, 2682.

Janssen, E.M., Droin, N.M., Lemmens, E.E., 2005. $CD4^+$ T-cell-help controls $CD4^+$ T cell memory via TRAIL-mediated activation-induced cell death. Nature 434, 88-92. (*Control of TRAIL expression could explain the role of $CD4^+$ T cells in $CD8^+$ T-cell function*)

Liu, Z., Sall, A., Yang, D., 2008. MicroRNA: an emerging therapeutic target and intervention tool. Int. J. Mol. Sci. 9, 978-999.

Lynam-Lennon, N., Maher, S.M., Reynolds, J.V., 2009. The roles of microRNAs in cancer and apoptosis. Biol. Rev. 84, 55-71. (*Detailed review of the role of microRNAs in cell proliferation and cell death and their potential roles as oncogenes and tumour suppressor genes*)

MacFarlane, M., 2009. Cell death pathways - potential therapeutic targets. Xenobiotica 39, 616-624. (*Excellent up-to-date review with table of agents in early clinical trial*)

Melnikova, A., Golden, J., 2004. Apoptosis-targeting therapies. Nat. Rev. Drug Discov. 3, 905-906. (*Crisp overview*)

Ouyang, L., Shi, Z., Zhao, S., et al.,2012. Programmed cell death pathways in cancer: a review of apoptosis, autophagy and programmed necrosis. Cell Prolif. 45, 487-498. (*A wide-ranging review dealing with all types of programmed cell death in cancer cells*)

Portt, L., Norman, G., Clapp, C., Greenwood, M., Greenwood, M.T., 2011. Anti-apoptosis and cell survival: a review. Biochim. Biophys. Acta 1813, 238-259. (*A very detailed review which deals with both pro- and antiapoptotic mechanisms as well as other types of programmed cell death*)

Riedl, S.J., Salvesen, G.S., 2007. The apoptosome: signalling platform of cell death. Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 8, 405-413. (*Discusses the formation of the apoptosome and the activation of its effector, caspase 9*)

Riedl, S.J., Shi, Y., 2004. Molecular mechanisms of caspase regulation during apoptosis. Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 5, 897-905. (*Systematic review*)

Satyanarayana, A., Kaldis, P., 2009. Mammalian cell-cycle regulation: several Cdks, numerous cyclins and diverse compensatory mechanisms. Oncogene 28, 2925-2939. (*Summarises the results of gene knockout experiments which point to the ability of the cell to compensate for the loss of most cyclins. Interesting review for those who want to delve deeper into the subject*)

Stenvang, J., Lindow, M., Kauppinen, S., 2008. Targeting of microRNAs for therapeutics. Biochem. Soc. Trans. 36, 1197-1200.

Swanton, C., 2004. Cell-cycle targeted therapies. Lancet 5, 27-36. (*Definitive review of the protein families controlling the cell cycle, their alterations in malignancy and their potential as targets for new drugs*)

Tousoulis, D., Andreou, I., Tentolouris, C., et al.,2010. Comparative effects of rosuvastatin and allopurinol on circulating levels of matrix metalloproteinases in patients with chronic heart failure. Int. J. Cardiol. 145, 438-443.

Tsai, L.M., Yu, D., 2010. MicroRNAs in common diseases and potential therapeutic applications. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 37, 102-107.

Williams, M.A., Bevan, M.J., 2006. Exhausted T cells perk up. Nature 439, 669-670. (*Succinct article assesses the work on reversing T-cell exhaustion*)

Wurdinger, T., Costa, F.F., 2007. Molecular therapy in the microRNA era. Pharmacogenomics J. 7, 297-304.

Wyllie, A.H., 2010. 'Where, O death, is thy sting?' A brief review of apoptosis biology. Mol. Neurobiol. 42, 4-9. (*A short and very accessible review by one of the founders of the field. Highly recommended*)

Yang, B.F., Lu, Y.J., Wang, Z.G., 2009. MicroRNAs and apoptosis: implications in molecular therapy of human disease. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 36, 951-960. (*Comprehensive review of the apotosis-regulating miRNAs and apoptotic cell death*)

Zha, Y., Blank, C., Gajewski, T.F., 2004. Negative regulation of T-cell function by PD-1. Crit. Rev. Immunol. 24, 229-237. (*Article on the balance between stimulatory and inhibitory signalling and its relevance to self-tolerance and the pathogenesis of autoimmune diseases*)

Zhou, L., Seo, K.H., Wong, H.K., Mi, Q.S., 2009. MicroRNAs and immune regulatory T cells. Int. Immunopharmacol. 9, 524-527.

Integrinas, matriz extracelular, metaloproteinasas y angiogénesis

Barczyk, M., Carracedo, S., Gullberg, D., 2010. Integrins. Cell Tissue Res. 339, 269-280.

Clark, I.M., Swingler, T.E., Sampieri, C.L., Edwards, D.R., 2008. The regulation of matrix metalloproteinases and their inhibitors. Int. J. Biochem. Cell Biol. 40, 1362-1378.

Fingleton, B., 2008. MMPs as therapeutic targets - still a viable option? Semin. Cell Biol. Dev. 19, 61-68. (*Somewhat discouraging review of clinical trials data with MMP inhibitors*)

Gahmberg, C.G., Fagerholm, S.C., Nurmi, S.M., et al.,2009. Regulation of integrin activity and signalling. Biochim. Biophys. Acta 1790, 431-444. (*Crisp review of the control of cell signalling by integrins*)

Järveläinen, H., Sainio, A., Koulu, M., Wight, T.N., Penttinen, R., 2009. Extracellular matrix molecules: potential targets in pharmacotherapy. Pharmacol. Rev. 61, 198-223. (*Comprehensive review of the role of the extracellular matrix [ECM] in the cellular events involved in proliferation and differentiation with discussion of the ECM as a potential target for new drug development*)

Marastoni, S., Ligresti, G., Lorenzon, E., Colombatti, A., Mongiat, M., 2008. Extracellular matrix: a matter of life and death. Connect. Tissue Res. 49, 203-206. (*Crisp analysis of the ECM and its role in cell survival, growth and proliferation*)

Ruperez, M., Rodrigues-Diez, R., Blanco-Colio, L.M., et al.,2007. HMG-CoA reductase inhibitors decrease angiotensin II-induced vascular fibrosis: role of RhoA/ROCK and MAPK pathways. Hypertension 50, 377-383.

Skiles, J.W., Gonnella, N.C., Jeng, A.Y., 2004. The design, structure and clinical update of small molecular weight matrix metalloproteinase inhibitors. Curr. Med. Chem. 11, 2911-2977. (*Results of trials with early matrix metalloproteinases were disappointing; the authors discuss the proposed usefulness of matrix metalloproteinase inhibitors and review patented drugs)*

Streuli, C.H., Akhtar, N., 2009. Signal co-operation between integrins and other receptor systems. Biochem. J. 418, 491-506. (*Deals with integrin interaction with growth factors to regulate angiogenesis, their interplay with tyrosine kinases and with cytokine receptors*)

Verrecchia, F., Mauviel, A., 2007. Transforming growth factor-beta and fibrosis. World J. Gastroenterol. 13, 3056-3062.

Células madre, regeneración y reparación

Aldhous, P., 2008. How stem cell advances will transform medicine. New Scientist 2654, 40-43. (*Clear, simple article*)

Banerjee, S., Williamson, D., Habib, N., Gordon, M., Chataway, J., 2011. Human stem cell therapy in ischaemic stroke: a review. Age. Ageing 40, 7-13.

Gaetani, R., Barile, L., Forte, E., et al.,2009. New perspectives to repair a broken heart. Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem. 7, 91-107.

(*Discusses sources of cardiomyogenic cells and their potential for diseased or injured myocardium*)

Huang, N.F., Lam, A., Fang, Q., et al.,2009. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells in fibrin augment angiogenesis in the chronically infarcted myocardium. Regen. Med. 4, 527-538.

Lovell, M.J., Mathur, A., 2011. Republished review: Cardiac stem cell therapy: progress from the bench to bedside. Postgrad. Med. J. 87, 558-564. (*Useful review on the state of cardiac stem cell therapy highlighting the problems as well as the potential. Easy to read*)

Nature Reviews Drug Discovery, 2006. Vol. 5 (August) has a series of articles on nerve regeneration.(*The articles 'highlight recent progress in knowledge of the molecular, cellular and circuitry level responses to injuries to the adult mammalian CNS, with a view to understanding the underlying mechanism that will enable the development of appropriate therapeutic strategies'*).

Nishikawa, S., Goldstein, R.A., Nierras, C.R., 2008. The promise of human induced pluripotent stem cells for research and therapy. Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 9, 725-729. (*Induced pluripotent stem cells [iPS] are human somatic cells that have reprogrammed to be pluripotent*)

Ong, J.M., da Cruz, L., 2012. A review and update on the current status of stem cell therapy and the retina. Br. Med. Bull. 102, 133-146. (*Easy to read review*)

Rosenthal, N., 2003. Prometheus's vulture and the stem-cell promise. N. Engl. J. Med. 349, 267-286. (*Excellent article on the problem of regeneration of tissues and organs*)

Sinanan, A.C., Buxton, P.G., Lewis, M.P., 2006. Muscling in on stem cells. Biol. Cell 98, 203-214.

Stapenbeck, T.S., Miyoshi, H., 2009. The role of stromal cells in tissue regeneration and wound repair. Science 26, 1666-1669. (*Succinct article on the possibility of mammalian stromal cells performing the same function as blastema cells in lower organisms*)

Voltarelli, J.C., Couri, C.E., Stracieri, A.B., et al.,2007. Autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. JAMA 297, 1568-1576. (*Successful early trial of stem cell transplantation*)

Wilson, C., 2003. The regeneration game. New Scientist 179, 2414-2427. (*Very readable article on the possibility of regeneration of mammalian tissues and organs*)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

6 Mecanismos celulares: defensa del huésped

RESUMEN

Todo el mundo ha padecido alguna vez un episodio inflamatorio y está familiarizado con el enrojecimiento, la tumefacción, el calor, el dolor y la pérdida de función característicos que ello generalmente supone. Los mediadores inflamatorios se analizan por separado en los capítulos 17 y 18. En este capítulo se presentan los mecanismos celulares implicados en la respuesta defensiva del huésped y se explican los fundamentos de este sofisticado y crucial mecanismo. El conocimiento de estas respuestas celulares y de sus funciones constituye la base esencial para comprender las acciones de los fármacos antiinflamatorios e inmunodepresores, dos clases importantes de fármacos (v. capítulo 26).

Respuesta inflamatoria

- La respuesta inflamatoria se produce en los tejidos después de la lesión o la exposición a un patógeno o a otra sustancia perjudicial.
- Habitualmente tiene dos componentes: una respuesta no adaptativa *innata* y una respuesta inmunitaria *adaptativa* (adquirida o específica).
- Estas reacciones son, en general, protectoras, aunque resultan perjudiciales si se ponen en marcha inadecuadamente.
- La consecuencia normal de la respuesta es la curación, con o sin formación de cicatrices; sin embargo, si persiste la causa subyacente se produce inflamación crónica.
- Muchas de las enfermedades que precisan tratamiento farmacológico suponen la existencia de inflamación. La comprensión de la acción y el uso de los fármacos antiinflamatorios e inmunodepresores exige el conocimiento de la reacción inflamatoria.

INTRODUCCIÓN

Todas las criaturas vivas nacen en un universo que constantemente plantea retos a su bienestar físico y a su supervivencia. La evolución, que nos ha dotado de sistemas homeostáticos que mantienen un entorno interno estable a pesar de las temperaturas externas cambiantes y de las fluctuaciones de los suministros de alimento y agua, también nos ha dado mecanismos para combatir la siempre presente amenaza de la infección y para favorecer la curación y la restauración del funcionamiento normal en caso de lesión. En los mamíferos, esta función la realizan los sistemas inmunitarios *innato* y *adquirido* (o *adaptativo*), que actúan de forma concertada con diversos mediadores y mecanismos que, en conjunto, dan lugar a lo que denominamos *respuesta inflamatoria.* En general, esta respuesta actúa para protegernos, aunque en ocasiones funciona mal, lo que da lugar a un amplio espectro de enfermedades inflamatorias. Cuando así ocurre, recurrimos al tratamiento farmacológico para controlar esta respuesta exagerada.

Las funciones principales de la respuesta inflamatoria del huésped son, por tanto, la *defensa* y la *reparación;* en otras palabras, nada menos que la seguridad continua del organismo, crucial para la supervivencia. La inmunodeficiencia debida, por ejemplo, a causas genéticas (p. ej., *déficit de adhesión leucocítica*), a una infección por organismos como el VIH, a la radiación o a los fármacos inmunodepresores puede ser mortal.

Al igual que los sistemas de seguridad de las fronteras del mundo en que vivimos, el cuerpo tiene los equivalentes celulares y humorales de los vigilantes, los controles de identidad, los sistemas de alarmas y una red de comunicación con la que solicitar refuerzos cuando sea necesario. También tiene acceso a un asombroso banco de datos que recuerda detalles precisos de los «inmigrantes ilegales» previos e impide que vuelvan. Esta respuesta del huésped tiene dos componentes principales, que trabajan codo con codo:

- Respuesta inmunitaria *innata,* no adaptativa, que surgió en fases tempranas de la evolución y está presente de una u otra forma en la mayor parte de los organismos multicelulares. Es la primera línea de defensa.
- Respuesta inmunitaria *adaptativa.* Apareció mucho más tarde en términos evolutivos y se encuentra solo en vertebrados. Constituye la base física de nuestra «memoria» inmunitaria y es la segunda, y sumamente efectiva, línea de defensa.

RESPUESTA INMUNITARIA INNATA

Los tejidos epiteliales de las mucosas secretan continuamente proteínas antibacterianas, como las *defensinas,* junto con un tipo de inmunoglobulina (Ig) A «multiusos» en una especie de estrategia de defensa preventiva, pero en todos los demás lugares la respuesta innata se activa inmediatamente después de una infección o herida.[1] Está presente en la práctica totalidad de los organismos, y algunas de las familias de genes de mamíferos que la controlan se identificaron por primera vez en insectos y plantas.

RECONOCIMIENTO DE PATRONES

Una de las funciones más importantes de cualquier sistema de seguridad es la capacidad de establecer la identidad. ¿Cómo decide un organismo si una célula es un «ciudadano fiable» o un patógeno invasor? En el caso de la respuesta innata, esto se consigue gracias a una red de receptores de reconocimiento de patrones (PRR) que se encuentran en prácticamente todos los organismos. Reconocen los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) (productos comunes producidos por bacterias, hongos y virus, etc.) que estos organismos no pueden modificar fácilmente para escapar a la detección. Entre estos receptores hay receptores acoplados a la proteína G como la familia *FPR* (receptor de péptidos formilados), que reconoce péptidos *N*-formilados característicos de la síntesis proteica bacteriana (y también liberados desde mitocondrias dañadas);

[1]Un inmunólogo se refirió acertadamente a la respuesta innata como la respuesta de «reflejo rotuliano» del organismo ante la infección; es una descripción excelente.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Respuesta inmunitaria innata

- La respuesta innata se produce inmediatamente después de la lesión o la infección. En ella participan elementos vasculares y celulares. Los mediadores generados por las células o procedentes del plasma modifican y regulan la magnitud de la respuesta.
- Utilizando receptores Toll y otros receptores de reconocimiento, las células centinelas de los tejidos corporales, como los macrófagos, los mastocitos y las células dendríticas, detectan patrones moleculares asociados a patógenos específicos. Esto desencadena la liberación de citocinas, particularmente interleucina (IL)-1 y factor de necrosis tumoral (TNF)-α, así como diversas quimiocinas.
- La IL-1 y el TNF-α actúan sobre las células endoteliales y las vénulas poscapilares locales, produciendo:
  - Vasodilatación y exudado de líquido.
  - Expresión de moléculas de adhesión en las superficies celulares.
- El exudado contiene cascadas enzimáticas que generan bradicinina (a partir del fibrinógeno) y C5a y C3a (a partir del complemento). La activación del complemento produce la lisis bacteriana.
- C5a y C3a estimulan a los mastocitos para que liberen histamina, que dilata las arteriolas localmente.
- La lesión tisular y las citocinas liberan las prostaglandinas PGI_2 y PGE_2 (vasodilatadores) y el leucotrieno $(LT)B_4$ (una quimiotaxina).
- Las citocinas estimulan la síntesis del vasodilatador óxido nítrico, que aumenta la permeabilidad vascular.
- Utilizando las moléculas de adhesión, los leucocitos ruedan sobre el endotelio vascular activado, se adhieren y, finalmente, migran a través del mismo hacia el patógeno (atraídos por las quimiocinas, IL-8, C5a y LTB_4), donde se produce la fagocitosis y la muerte del patógeno.

y receptores citoplásmicos como los *receptores de tipo NOD (**N**ucleotide-binding **O**ligomerization **D**omain-like),* una gran familia de proteínas intracelulares que reconocen fragmentos del proteoglucano bacteriano.

Entre los mejor estudiados de estos PRR se encuentran los *receptores de tipo Toll* (TLR). El gen *Toll*[2] se identificó por primera vez en *Drosophila* a mediados de la década de los noventa. Pronto se encontraron genes análogos en vertebrados y, rápidamente, se estableció que su principal función como familia era detectar componentes muy conservados en patógenos e indicar su presencia a los diferentes componentes del sistema inmunitario.

En mamíferos hay aproximadamente 10 TLR. Pertenecen a la clase de los *receptores de tirosina cinasas* (v. capítulo 3) y están muy conservados filogenéticamente A diferencia de los receptores de antígenos de los linfocitos T y B que se desarrollan y cambian a lo largo de la vida, dotando a cada clon linfocítico con un receptor estructuralmente único, los TLR son codificados por genes concretos en el ADN del huésped. La tabla 6.1 enumera estos receptores y los productos patógenos que reconocen. Hay dos tipos principales de TLR localizados, respectivamente, en la superficie celular y en los endosomas. Este último tipo reconoce, generalmente, ARN/ADN de patógenos (probablemente porque aparecen en los fagosomas), mientras que el primero reconoce otros componentes de los patógenos como material de la pared celular, endotoxinas, etc.

[2]El nombre, que, en términos aproximados, puede traducirse del alemán como «¡Estupendo!» o «¡Eureka!», ha quedado firmemente unido a la familia.

Algunos TLR también reconocen ligandos liberados cuando se lesionan las células del huésped (p. ej., proteínas de choque térmico). Probablemente, esto constituye una forma adicional de controlar el daño interno.

El modo en el que una única familia de receptores puede reconocer un espectro tan amplio de diferentes productos químicos es un misterio molecular. En ocasiones, el problema se resuelve incorporando proteínas de unión «accesoria» a los receptores que modulan sus propiedades de unión. Cuando se activan, los receptores Toll se dimerizan e inician una compleja vía de transducción de señales que activa los genes que codifican proteínas y factores fundamentales para la puesta en marcha de la respuesta inflamatoria; analizaremos muchos ellos a continuación. Desde el punto de vista farmacológico, es interesante señalar que TLR 7 también reconoce algunos compuestos antivíricos sintéticos, como las *imidazoquinolonas*. La capacidad de estos fármacos para producir activación de los TLR probablemente sea una de las bases de su eficacia clínica (v. capítulo 52).

Los TLR están situados estratégicamente en esas células «centinela» que probablemente entrarán pronto en contacto con los invasores. Estas son los *macrófagos,* así como *mastocitos* y *células dendríticas,* especialmente abundantes en la piel y otras interfases entre el exterior e interior, además de algunas *células epiteliales intestinales* expuestas a los patógenos de los alimentos que ingerimos. Se han detectado defectos genéticos en el sistema de TLR. Estos pueden dar lugar a la incapacidad de organizar una respuesta defensiva eficaz del huésped o a una respuesta inflamatoria constitutivamente activa de escasa entidad.

Después de haber perfilado cómo el sistema inmunitario detecta los patógenos «ajenos», se pueden describir los fenómenos que siguen a la «voz de alarma».

RESPUESTAS AL RECONOCIMIENTO DE PATRONES

Fenómenos vasculares

La interacción de un PAMP con los TLR activa las células centinelas, que responden produciendo varios polipéptidos proinflamatorios denominados *citocinas,* incluidos el *factor de necrosis tumoral (TNF)-α* y la *interleucina (IL)-1.* La maduración y el procesamiento de la IL-1 se llevan a cabo mediante los *inflamasomas,* complejos multiproteicos intracelulares que varían según el tipo de estímulo inflamatorio. Así pues, el inflamasoma inicia una respuesta inflamatoria ajustada con precisión a la situación (v. Strowig et al., 2012).

Como consecuencia directa del daño tisular o tras la estimulación por parte de citocinas, también se liberan mediadores de bajo peso molecular (como histamina y prostaglandinas) que actúan sobre las células endoteliales vasculares de las vénulas poscapilares; inducen la expresión de *moléculas de adhesión* en la superficie de la íntima y un aumento de la permeabilidad vascular.

Los leucocitos se adhieren a las células endoteliales mediante interacciones entre sus *integrinas* de superficie y las moléculas de adhesión de las células endoteliales, lo cual detiene su avance por la microcirculación. Esto permite que migren fuera de los vasos, atraídos por las *quimiotaxinas* generadas por los microorganismos o como resultado de su interacción con los tejidos. Los polipéptidos *quimiocinas* liberados durante la activación de los TLR son una parte importante de este proceso. (Las citocinas y quimiocinas se describen por separado en el capítulo 18.)

Los procesos vasculares iniciales también incluyen la dilatación de las pequeñas arteriolas, que produce un aumento del flujo sanguíneo. Esto se sigue de una ralentización (y en ocasiones interrupción) del flujo sanguíneo y una mayor permeabilidad de las vénulas poscapilares, con salida de líquido. La vasodilatación se debe a la acción de mediadores como la histamina y las prostaglandinas $(PG)E_2$ y PGI_2 (prostaciclina), liberados por las células dañadas; algunos actúan conjuntamente con las citocinas para aumentar la permeabilidad vascular.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 6.1 Familia TLR de receptores de reconocimiento de patrones (PRR)

PRR	Patógeno reconocido	Ligando	Tipo celular del huésped	Localización
TLR 1	Bacterias	Lipoproteínas	Monocitos/macrófagos Algunas células dendríticas Linfocitos B	Superficie
TLR 2	Bacterias Bacterias (grampos.) Parásitos Levadura Células del huésped dañadas	Lipoproteínas Ácido lipoteicoico Anclajes de GPI Hidratos de carbono de la pared celular Proteínas de choque térmico	Monocitos/macrófagos Algunas células dendríticas Mastocitos	Superficie
TLR 3	Virus	ARNbc	Células dendríticas Linfocitos B	Intracelular
TLR 4	Bacterias (gramneg.) Virus Células del huésped dañadas	Lipopolisacárido Algunas proteínas víricas Proteínas de choque térmico Fibrinógeno Ácido hialurónico	Monocitos/macrófagos Algunas células dendríticas Mastocitos Epitelio intestinal	Superficie
TLR 5	Bacterias	Flagelina	Monocitos/macrófagos Algunas células dendríticas Epitelio intestinal	Superficie
TLR 6	*Mycoplasma* Parásitos Levadura	Lipoproteínas Anclajes de GPI Hidratos de carbono de la pared celular	Monocitos/macrófagos Mastocitos Linfocitos B	Superficie
TLR 7	Virus	ARNmc Algunos fármacos sintéticos	Monocitos/macrófagos Mastocitos Linfocitos B	Intracelular
TLR 8	Virus	ARNmc	Monocitos/macrófagos Algunas células dendríticas Mastocitos	Intracelular
TLR 9	Virus/bacterias	ADN que contiene CpG	Monocitos/macrófagos Algunas células dendríticas Linfocitos B	Intracelular
TLR 10	Desconocido	Desconocido	Monocitos/macrófagos Linfocitos B	Superficie
TLR 11[a]	*Toxoplasma*	Profilina	Monocitos/macrófagos Hepatocitos Riñón	Superficie

[a]TLR 11 se encuentra en el ratón pero no en el ser humano. No se incluyen TLR 12-15 porque se sabe poco sobre su función.
ARNbc, ARN bicatenario; ARNmc, ARN monocatenario; CpG, dinucleótido de CG no metilado; GPI, glucosilfosfatidilinositol; gramneg., bacterias gramnegativas; grampos., bacterias grampositivas.

El líquido exudado resultante contiene los componentes de cuatro cascadas de enzimas proteolíticas: *sistema del complemento, sistema de la coagulación, sistema fibrinolítico* y *sistema de cininas* (fig. 6.1). Los componentes de estas cascadas son proteasas inactivas que se activan por escisión; cada componente activado activa el siguiente. Por último, el exudado drena a través de los linfáticos a ganglios linfáticos locales o tejido linfoide, donde los productos de los microorganismos invasores activan la fase adaptativa de la respuesta.

▼ El *sistema del complemento* está formado por nueve componentes fundamentales, designados con notaciones de C1 a C9. La activación de la cascada se inicia por sustancias derivadas de los microorganismos, como las paredes celulares de las levaduras o las endotoxinas. Esta vía de activación se denomina *vía alternativa* (v. fig. 6.1) en contraposición con la vía clásica, que se analiza más adelante. Uno de los principales fenómenos es la escisión enzimática de C3, que da lugar a diversos péptidos, uno de los cuales, *C3a* (denominado *anafilotoxina*), estimula los mastocitos para que secreten más mediadores químicos y también puede estimular directamente al músculo liso, mientras que *C3b* (denominado *opsonina*) se une a la superficie de un microorganismo y facilita su ingestión por los fagocitos. *C5a*, generado enzimáticamente a partir de C5, también libera mediadores a partir de los mastocitos y es un potente factor quimiotáctico y activador de los leucocitos.

Los componentes finales de la secuencia, los mediadores derivados del complemento (C5 a C9), confluyen para formar un *complejo de ataque a la membrana,* que se une a las membranas de determinadas bacterias y da lugar a su lisis. De esta forma, el complemento puede mediar la destrucción de bacterias invasoras o puede actuar sobre parásitos multicelulares; sin embargo, en ocasiones puede producir lesiones al huésped. Las principales enzimas de las cascadas de la coagulación y la fibrinólisis, la trombina y la plasmina, también pueden activar la cascada del complemento mediante la hidrólisis de C3, igual que enzimas liberadas a partir de los leucocitos.

El *sistema de la coagulación* y el *sistema fibrinolítico* se describen en el capítulo 24. El factor XII es activado a XIIa (p. ej., por el colágeno) y el producto final, la fibrina, que se deposita durante la interacción huésped-patógeno, puede tener también como función limitar la extensión de la infección. La trombina también participa en la activación del sistema de las cininas (v. fig. 6.1) e, indirectamente, en los sistemas fibrinolíticos (v. capítulo 24).

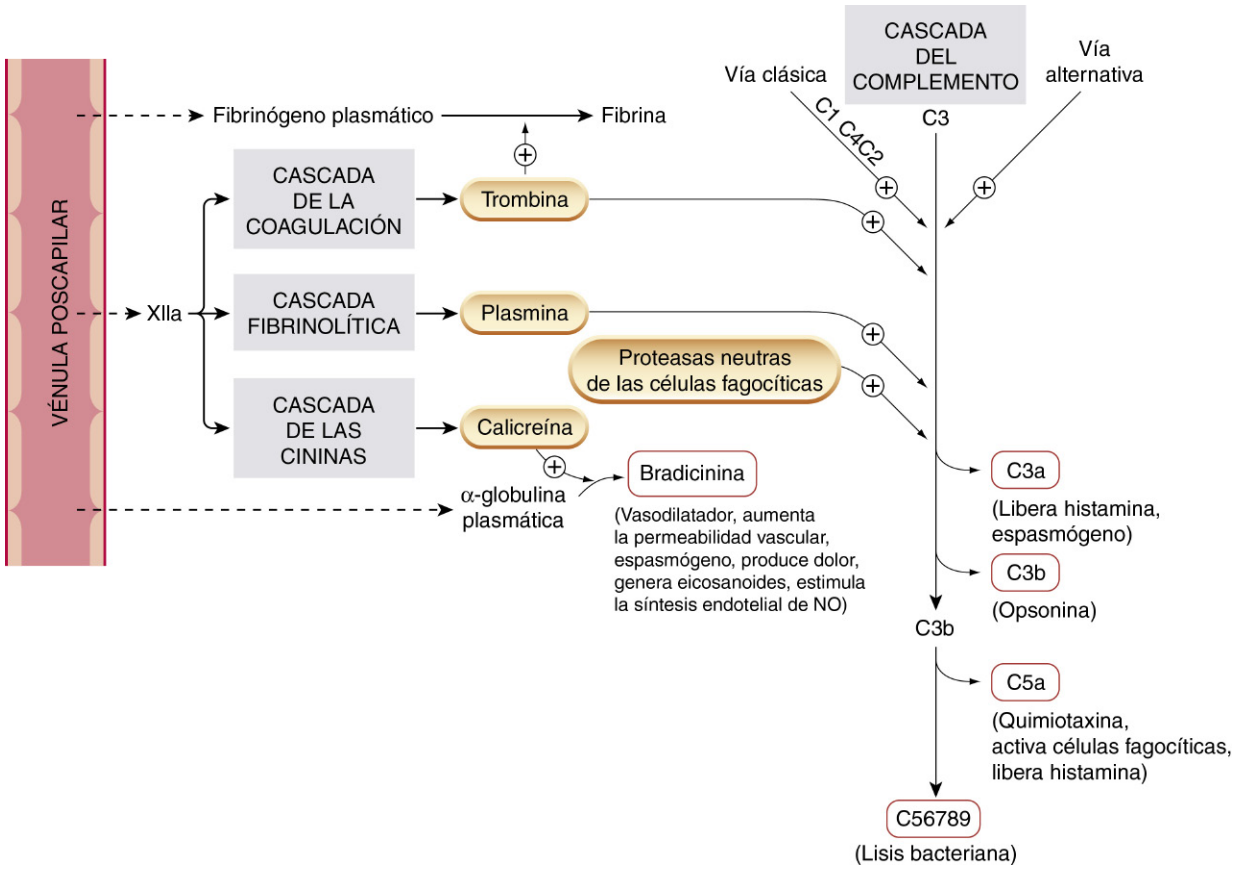


Fig. 6.1 Cuando el plasma exuda hacia los tejidos como consecuencia del aumento de la permeabilidad vascular en la inflamación, se activan cuatro cascadas enzimáticas. Los factores que producen la exudación se muestran en la figura 6.2. Los mediadores generados se incluyen en los cuadros con borde rojo. Los componentes del complemento se indican con las notaciones C1, C2, etc. La formación de plasmina tiende a aumentar la formación de cininas y a reducir la cascada de la coagulación. *(Adaptado de Dale MM, Foreman JC, Fan T-P (eds) 1994 Textbook of Immunopharmacology, third edn. Blackwell Scientific, Oxford.)*

El *sistema de las cininas* es otra cascada enzimática importante en la inflamación. Está formada por varios mediadores, en particular la bradicinina (v. fig. 6.1).

Fenómenos celulares

De las células implicadas en la inflamación, algunas (p. ej., células endoteliales vasculares, mastocitos, células dendríticas y macrófagos tisulares) están presentes normalmente en los tejidos, mientras que otras células con movimiento activo (p. ej., leucocitos) llegan desde la sangre circulante.

Leucocitos polimorfonucleares

Los neutrófilos polimorfonucleares son la «fuerza de choque» de la inflamación y son los primeros leucocitos sanguíneos que entran en un tejido infectado o dañado (fig. 6.2). Todo este proceso parece estar coreografiado de manera ingeniosa: mediante observación directa se puede ver, primero, que los neutrófilos *ruedan* a lo largo del endotelio activado; después, se *adhieren* y, finalmente, *migran* fuera del vaso sanguíneo hacia el espacio extravascular. Este proceso está regulado por la activación sucesiva de diferentes familias de moléculas de adhesión (*selectinas, molécula de adhesión intercelular* [ICAM] e *integrinas*) del endotelio inflamado que unen los correspondientes *contraligandos* del neutrófilo, capturándolo a medida que rueda a lo largo de la superficie, estabilizando su interacción con las células endoteliales y permitiendo que migre fuera del vaso (utilizando otra molécula de adhesión denominada *PECAM* [***P**latelet **E**ndothelium **A**dhesion **M**olecule,* molécula de adhesión de plaquetas al endotelio]). El neutrófilo es atraído hasta el patógeno invasor por productos químicos denominados *quimiotaxinas,* algunos de los cuales (como el tripéptido formil-Met-Leu-Phe) son liberados por el microorganismo, mientras que otros, como el C5a, se producen localmente o, en algunos casos, son liberados (p. ej., quimiocinas como IL-8), desde células próximas, como los macrófagos.

Los neutrófilos pueden tragarse, destruir y digerir microorganismos. Junto a los eosinófilos, tienen receptores de superficie para C3b, que actúa como una *opsonina* que forma un enlace entre un neutrófilo y una bacteria invasora (se puede establecer una unión aún más eficaz con un anticuerpo). Los neutrófilos destruyen los microorganismos mediante la generación de productos tóxicos de oxígeno y otros mecanismos; tras ello, se produce la digestión enzimática. Si el neutrófilo se activa incorrectamente, estas armas pueden lesionar los tejidos del propio huésped. Cuando los neutrófilos han liberado sus productos químicos tóxicos, experimentan apoptosis y deben ser eliminados por los macrófagos. Esta masa de neutrófilos vivos y apoptósicos es lo que constituye el «pus».

Mastocitos

El mastocito, una célula «centinela» importante que expresa TLR, también tiene receptores de superficie tanto para IgE como para las *anafilotoxinas* derivadas del complemento C3a y C5a. Los ligandos que actúan sobre estos receptores desencadenan la liberación de mediadores, igual que la lesión física directa. Una de las principales sustancias liberadas es la *histamina;* algunas otras son: *heparina, leucotrienos, PGD_2, factor activador de plaquetas (PAF), factor del crecimiento nervioso* y algunas *interleucinas* y

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

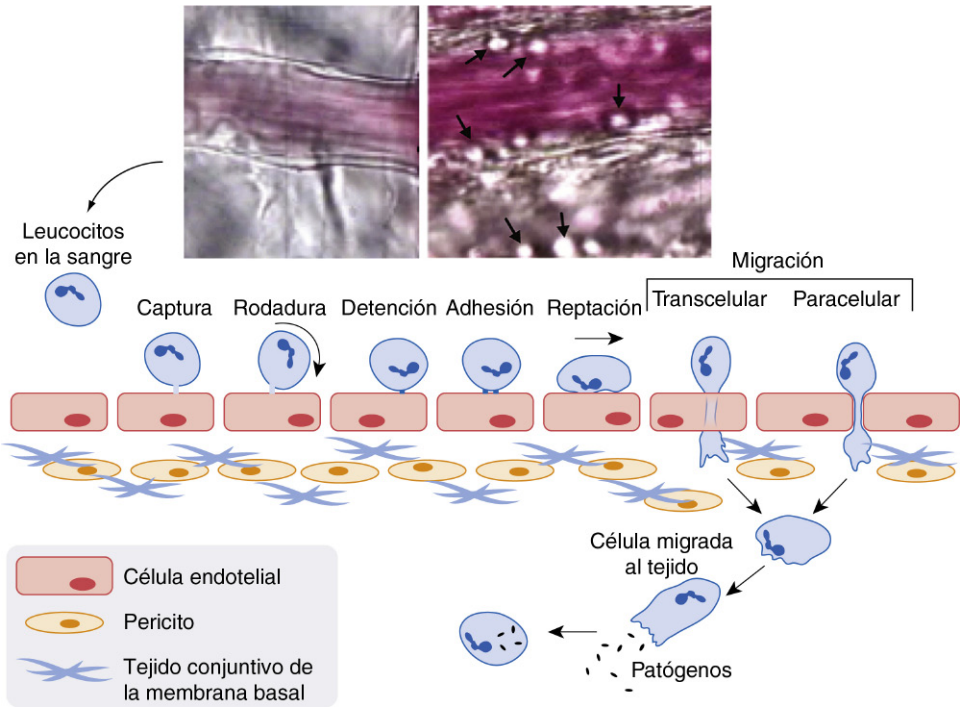


Fig. 6.2 Diagrama simplificado de los procesos que culminan en la migración de leucocitos polimorfonucleares (PMN) durante una reacción inflamatoria aguda local. Como respuesta a la activación de receptores de reconocimiento de patrones, los macrófagos tisulares liberan las citocinas proinflamatorias interleucina (IL)-1 y factor de necrosis tumoral (TNF)-α. Estas actúan sobre las células endoteliales de vénulas poscapilares, causando la salida de líquido y la expresión de factores de adhesión que reconocen contraligandos en los neutrófilos circulantes. Los neutrófilos que fluyen libremente en la sangre son «capturados» en primer lugar por *selectinas* de las células endoteliales activadas. Entonces, estas células ruedan sobre el endotelio antes de que la acción de las *integrinas* detenga su avance y se adhieran a la pared del vaso.

A continuación, las células activadas «reptan» por el endotelio hasta que encuentran un lugar apropiado para la transmigración. Esta puede suceder de dos formas: en una minoría de los casos, las células se desplazan realmente a través de las células endoteliales *(transmigración celular)* o, en la mayoría de los casos, los neutrófilos migran a través de las uniones entre células endoteliales *(transmigración paracelular).* En cada caso participan otras moléculas de adhesión que guían a la célula a través de los huecos.

Además de atravesar esta barrera, las células desplazadas deben migrar por los huecos de la capa de pericitos (células contráctiles) que rodea las vénulas y la membrana basal (compuesta por tejido conjuntivo). Los gradientes quimiotácticos formados por las sustancias liberadas del patógeno o a partir de este dirigen a la célula a su objetivo, donde puede destruir y/o fagocitar al invasor. Los neutrófilos típicamente mueren después de este proceso, entran en apoptosis y son fagocitados por macrófagos, poniéndose así fin a la inflamación.

Fotografías interiores: microfotografía de una microcirculación normal no inflamada en el lecho mesentérico de ratón (izquierda) y tras un período de inflamación (derecha). Las flechas indican neutrófilos que se adhieren al endotelio, así como algunos que ya han realizado la transmigración. *(Diagrama modificado de Nourshargh et al., 2010. Fotografías por cortesía de los Dres. S. Yazid, G. Leoni y D. Cooper.)*

proteasas. Aunque es poco frecuente, los mastocitos pueden tener depósitos preformados de citocinas que se liberan instantáneamente cuando son estimulados. Esto hace que sean activadores muy eficaces de la respuesta inflamatoria.

Monocitos/macrófagos

Los monocitos llegan a las lesiones inflamatorias después que los polimorfonucleares (en ocasiones con varias horas de retraso). La adhesión al endotelio y la migración hacia el tejido siguen un patrón similar al de los neutrófilos, aunque la quimiotaxia de los monocitos utiliza quimiocinas adicionales, como MCP-1[3] (que, como es lógico, indica ***M**onocyte **C**hemoattractant **P**rotein-1*, proteína quimioatrayente de monocitos 1) y RANTES (que, muy *ilógicamente,* se refiere a ***R**egulated on **A**ctivation **N**ormal **T** cell **E**xpressed and **S**ecreted* [expresado y secretado por linfocitos T normales y regulado por activación]: ¡la nomenclatura inmunológica se ha superado a sí misma en este caso!).

Una vez en los tejidos, los monocitos sanguíneos se diferencian en *macrófagos.*[4] La célula recién diferenciada puede adquirir un *fenotipo M1* o *M2,* dependiendo de los tipos de citocinas que secrete. La primera suele considerarse una célula inflamatoria, mientras que la última probablemente esté más implicada en la reparación y cicatrización de los tejidos. Así pues, estas células poseen un gran conjunto de capacidades, y muestran no solo habilidad, sino también maestría en muchas de ellas.

La activación de los TLR monocitos/macrófagos estimula la generación y la liberación de quimiocinas y de otras citocinas que actúan sobre las células endoteliales vasculares, atraen a otros leucocitos hacia la zona y producen las manifestaciones sistémicas de la respuesta inflamatoria, como la fiebre. Los macrófagos se tragan los desechos tisulares y las células muertas, además de fagocitar y matar a la mayoría de los microorganismos (aunque lamentablemente no a todos). También tienen una participación importante en la *presentación de antígenos.* Cuando son estimulados por los glucocorticoides, los macrófagos secretan *anexina 1* (un potente polipéptido

[3]El virus de la inmunodeficiencia humana 1 se une a la glucoproteína CD4 de la superficie de los monocitos/macrófagos, aunque solo puede penetrar en la célula después de unirse a los receptores de MCP-1 y RANTES. En este caso, el sistema inmunitario innato ayuda involuntariamente al enemigo.

[4]Literalmente «comedores grandes», en comparación con los neutrófilos, denominados originalmente microfagos o «comedores pequeños».

antiinflamatorio; v. capítulo 33), que controla el desarrollo de la reacción inflamatoria local, limitando los daños colaterales.

Células dendríticas

Están presentes en muchos tejidos, especialmente cuando estos tienen una función de barrera (p. ej. la piel, donde a veces se denominan *células de Langerhans,* por su descubridor). Son un tipo importante de «células centinelas»; pueden reconocer la presencia de patógenos y, cuando están activadas, pueden migrar al tejido linfático, donde tienen una participación importante en la presentación de antígenos.

Eosinófilos

Estas células desarrollan funciones similares a los neutrófilos, aunque también están «armadas» con una batería de sustancias almacenadas en sus gránulos que, cuando se liberan, destruyen parásitos multicelulares (p. ej., helmintos). Entre estas sustancias se encuentran la *proteína catiónica de eosinófilos,* una enzima *peroxidasa,* la *proteína básica principal de eosinófilos,* y una *neurotoxina*. Muchos autores consideran que el eosinófilo tiene una importancia fundamental en la patogenia de la fase tardía del asma, en la que, según se ha propuesto, las proteínas liberadas de los gránulos lesionan el epitelio bronquiolar (v. fig. 28.4).

Basófilos

Los basófilos se parecen en muchos aspectos a los mastocitos. Excepto en ciertas enfermedades inflamatorias, como infecciones víricas y trastornos mieloproliferativos, el contenido en basófilos de los tejidos es insignificante, y en personas sanas solo constituyen <0,1% de los leucocitos circulantes.

Células endoteliales vasculares

Aunque inicialmente se consideraba que eran células de simple revestimiento, actualmente se sabe que las células endoteliales vasculares (v. también capítulos 22 y 23) tienen una participación activa en la inflamación. Las células endoteliales de las arteriolas pequeñas secretan óxido nítrico (NO), que produce relajación del músculo liso subyacente (v. capítulo 20), vasodilatación y aumento de la llegada de plasma y células sanguíneas a la zona inflamada. Las células endoteliales de las vénulas poscapilares regulan la exudación de plasma y, de esta forma, la llegada de mediadores derivados del plasma (v. fig. 6.1). Las células endoteliales vasculares expresan varias moléculas de adhesión (las familias de ICAM y de las selectinas; v. fig. 6.2), además de diversos receptores como los de histamina, acetilcolina e IL-1. Además del NO, las células pueden sintetizar y liberar los vasodilatadores PGI_2 y PGE_2, el vasoconstrictor endotelina, activador del plasminógeno, PAF y diversas citocinas. Las células endoteliales también participan en la angiogénesis que se produce durante la resolución de la inflamación, en la inflamación crónica y en el cáncer (v. capítulos 5 y 56).

Plaquetas

Las plaquetas o trombocitos participan principalmente en la coagulación y en los fenómenos trombóticos (v. capítulo 24), aunque también lo hacen en la inflamación. Tienen receptores de baja afinidad para la IgE y se cree que contribuyen a la primera fase del asma (v. fig. 28.1). Además de generar tromboxano (TX) A_2 y PAF, pueden sintetizar radicales libres y proteínas catiónicas proinflamatorias. El factor de crecimiento dependiente de plaquetas contribuye a los procesos de reparación que siguen a las respuestas inflamatorias y a la lesión de los vasos sanguíneos.

Células citolíticas naturales

Las células citolíticas naturales (NK, *natural killer*) son un tipo especializado de linfocito. Retorciendo un poco el concepto clásico de receptor, las células NK destruyen dianas (p. ej., células infectadas por virus o células tumorales) que carecen de ligandos para receptores inhibidores de las propias células NK. Los ligandos en cuestión son las moléculas del *complejo principal de histocompatibilidad* (MHC), y cualquier célula que carezca de las mismas se convierte en diana para el ataque por parte de las células NK, estrategia a la que en ocasiones se ha denominado «de la madre pava».[5] Las proteínas del MHC se expresan en la superficie de la mayor parte de las células del huésped y, en pocas palabras, son específicas para ese individuo, lo que permite que las células NK no lesionen las células del huésped. Las células NK tienen otras funciones: están dotadas de receptores para Fc y, en presencia de anticuerpos dirigidos contra una célula diana, pueden destruir la célula mediante citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos.

RESPUESTA INMUNITARIA ADAPTATIVA

La respuesta adaptativa constituye la base física de la «memoria inmunitaria». Es una respuesta más intensa que la respuesta innata, además de ser muy específica para el patógeno invasor. En este apartado solo se incluye un resumen simplificado y se hace hincapié en los aspectos más importantes para comprender la acción de los fármacos; en los textos del apartado «Bibliografía y lecturas recomendadas», al final del capítulo, encontrará más detalles.

Las células clave son los *linfocitos*. Se trata de células de vida prolongada derivadas de células precursoras de la médula ósea que maduran en el hueso o en el timo, después de lo cual entran en la circulación y residen en los tejidos linfáticos, como los ganglios linfáticos y el bazo. Allí, están preparados para detectar, interceptar e identificar las proteínas extrañas que les muestran las *células presentadoras de antígenos* (CPA), como los macrófagos y las células dendríticas. Los tres principales grupos de linfocitos son:

- *Linfocitos B,* que maduran en la médula ósea. Son responsables de la producción de anticuerpos, es decir, de la respuesta inmunitaria *humoral*.
- *Linfocitos T,* que maduran en el timo. Son importantes en la fase de inducción de la respuesta inmunitaria y en las reacciones inmunitarias *celulares*.
- *Células NK (natural killer).* Realmente, forman parte del sistema innato. Son activadas por los *interferones* y liberan gránulos citotóxicos que destruyen células identificadas como «extrañas» o anómalas.

Los linfocitos T y B expresan receptores específicos de antígeno que reconocen y reaccionan con casi todas las proteínas y polisacáridos extraños que probablemente encontremos a lo largo de nuestra vida. Este repertorio de receptores se genera aleatoriamente, por lo que reconocería tanto proteínas «propias» como proteínas extrañas, si no fuera porque se adquiere *tolerancia* a los antígenos propios durante la vida fetal mediante la eliminación por apoptosis de clones de linfocitos T en el timo que reconocen los tejidos propios del huésped. Las células dendríticas y los macrófagos implicados en la respuesta innata también participan en la prevención de las reacciones inmunitarias perjudiciales frente a las células del propio huésped.

La respuesta inmunitaria adaptativa se produce en dos fases denominadas *fase de inducción* y *fase efectora*.

FASE DE INDUCCIÓN

Durante la fase de inducción, el antígeno es «presentado» a los linfocitos T en los ganglios linfáticos por los macrófagos o por células dendríticas grandes, fenómeno al que le siguen interacciones complejas de los linfocitos T con linfocitos B y otros linfocitos T (fig. 6.3). El antígeno puede formar parte de un patógeno invasor (p. ej., la cubierta de una bacteria) o

[5]En *El río del Edén,* Richard Dawkins, citando al zoólogo Schliedt, explica que «la sencilla regla que utiliza una madre pava para reconocer a los ladrones de nidos es ciertamente tosca: cuando nota alguna presencia cerca del nido ataca a cualquier cosa que se mueva, salvo que haga un ruido semejante al de una cría de pavo» (citado por Kärre y Welsh, 1997).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Respuesta inmunitaria adaptativa

- La respuesta inmunitaria adaptativa (específica, adquirida) potencia la eficacia de las respuestas innatas. Tiene dos fases, la fase de inducción y la fase efectora; esta última está formada por dos componentes mediados por anticuerpos y por células, respectivamente.
- Durante la *fase de inducción* se presentan antígenos a linfocitos T vírgenes portadores de los correceptores CD4 o CD8, lo que pone en marcha su proliferación:
  - Los linfocitos T portadores de CD8 se transforman en linfocitos T citotóxicos que pueden destruir células infectadas por virus.
  - Los linfocitos T cooperadores (Th) portadores de CD4 son estimulados por diferentes citocinas para transformarse en linfocitos Th1, Th2, Th17 o Treg.
  - Los linfocitos *Th1* se transforman en linfocitos liberadores de citocinas que activan a los macrófagos; estos linfocitos, junto a los linfocitos T citotóxicos, controlan las respuestas celulares.
  - Los linfocitos *Th2* controlan las respuestas humorales estimulando la proliferación de los linfocitos B, que dan lugar a células plasmáticas secretoras de anticuerpos y linfocitos de memoria.
  - Los linfocitos *Th17* son similares a los linfocitos Th1 y son importantes en algunas enfermedades humanas, como la artritis reumatoide.
  - Los linfocitos *Treg* limitan el desarrollo de la respuesta inmunitaria.
- La fase efectora depende de las respuestas humoral y celular.
- Los anticuerpos producen:
  - Activación del complemento más selectiva.
  - Fagocitosis de patógenos más eficaz.
  - Unión más eficaz a parásitos multicelulares, lo que facilita su destrucción.
  - Neutralización directa de algunos virus y de algunas toxinas bacterianas.
- Reacciones celulares:
  - Linfocitos T citotóxicos $CD8^+$, que destruyen células infectadas por virus.
  - Linfocitos T $CD4^+$ liberadores de citocinas, que permiten que los macrófagos destruyan patógenos intracelulares, como el bacilo de la tuberculosis.
  - Linfocitos de memoria preparados para reaccionar rápidamente ante un antígeno conocido.
  - Ayudan a la activación de los linfocitos B.
- Las reacciones inmunitarias generadas de forma inadecuada se denominan *reacciones de hipersensibilidad.*
- Cuando las respuestas inflamatorias y/o inmunitarias, que normalmente son protectoras, quedan fuera de control, se utilizan fármacos antiinflamatorios e inmunodepresores.

puede ser liberado por un microorganismo de este tipo (p. ej., una toxina bacteriana), o bien puede ser una vacuna o una sustancia introducida experimentalmente en el laboratorio para estudiar la respuesta inmunitaria (p. ej., la inyección de ovoalbúmina en cobaya). Las CPA ingieren y «procesan» mediante proteólisis el antígeno y, una vez en los ganglios linfáticos regionales, «presentan» los fragmentos en su superficie a los linfocitos junto con varias moléculas del *complejo principal de histocompatibilidad* (MHC; fig. 6.4). Dos tipos de linfocitos «prestan atención» a las CPA. Generalmente, se distinguen por la presencia, en su superficie, de los receptores *CD4* o *CD8*. Estos son *correceptores* que colaboran con los principales receptores específicos de antígeno en el reconocimiento antigénico. Los macrófagos también tienen proteínas CD4 en su superficie.

Los dos tipos de linfocitos implicados en la respuesta adaptativa son:

- Linfocitos T cooperadores *(helper)* (Th) $CD4^+$ no comprometidos (vírgenes), o linfocitos precursores de linfocitos T cooperadores (Thp), asociados a las moléculas del MHC de clase II (v. fig. 6.4).
- Linfocitos T $CD8^+$ vírgenes asociados a las moléculas del MHC de clase I.[6]

La activación de un linfocito T por una CPA precisa que se transmitan varias señales entre ellas, como si constituyeran una «sinapsis inmunitaria» (v. fig. 6.4 y Medzhitov y Janeway, 2000). Después de su activación, los linfocitos T generan IL-2 y adquieren receptores para la IL-2. Algunos antiinflamatorios potentes bloquean este receptor, impidiendo de esta forma la proliferación de los linfocitos (v. capítulo 26). La IL-2 tiene una acción *autocrina,*[7] de modo que estimula la proliferación y da lugar a un clon de linfocitos T denominados linfocitos *Th0* que, dependiendo del entorno de citocinas predominante, dan lugar a diferentes subgrupos de linfocitos cooperadores armados. Hay cuatro tipos principales de estos «linfocitos cooperadores», cada uno de los cuales generan un perfil de citocinas característico, posee un perfil específico de marcadores de superficie y tiene diferentes funciones en la enfermedad. Esas características se resumen en la tabla 6.2.

El conocimiento de la relación entre los grupos de linfocitos T, sus respectivos perfiles de citocinas y las distintas enfermedades permite establecer métodos de manipulación de la respuesta inmunitaria para la prevención y el tratamiento de esas enfermedades. Ya existen muchos modelos experimentales en los que la modulación del equilibrio Th1/Th2 con citocinas recombinantes o antagonistas de citocinas modifica la evolución de la enfermedad.

FASE EFECTORA

Durante la fase efectora los linfocitos B y T activados se diferencian, respectivamente, en *células plasmáticas* o en *linfocitos de memoria.* Las células plasmáticas derivadas de los linfocitos B producen anticuerpos específicos que son eficaces en el líquido extracelular pero no pueden neutralizar los patógenos del interior de las células. Los mecanismos inmunitarios mediados por linfocitos T superan este problema mediante la activación de macrófagos o destruyendo directamente células del huésped infectadas por virus. Se forman *linfocitos de memoria* sensibles a un determinado antígeno cuando el clon de linfocitos programados para responder a dicho antígeno crece considerablemente después del primer contacto con el microorganismo. Este mecanismo permite que se genere una respuesta muy acelerada y más eficaz en caso de una nueva exposición al antígeno. En algunos casos, la respuesta es tan rápida y eficiente que, después de una exposición el patógeno, nunca llega a penetrar de nuevo. Las técnicas de vacunación se basan en este hecho.

RESPUESTA MEDIADA POR ANTICUERPOS (HUMORAL)

Hay cinco clases principales de anticuerpos (IgG, IgM, IgE, IgA e IgD) que difieren entre sí en determinados aspectos

[6]El principal motivo por el que es difícil trasplantar órganos como los riñones de una persona a otra es que sus respectivas moléculas del MHC son diferentes. Los linfocitos del receptor reaccionarán con las moléculas del MHC no propias *(alogénicas)* del tejido del donante, que después puede ser rechazado por una reacción inmunitaria rápida e intensa.
[7]La transducción de señales «autocrina» implica que el mediador actúa sobre la misma célula que lo libera. La transducción de señales «paracrina» implica que el mediador actúa sobre células vecinas.

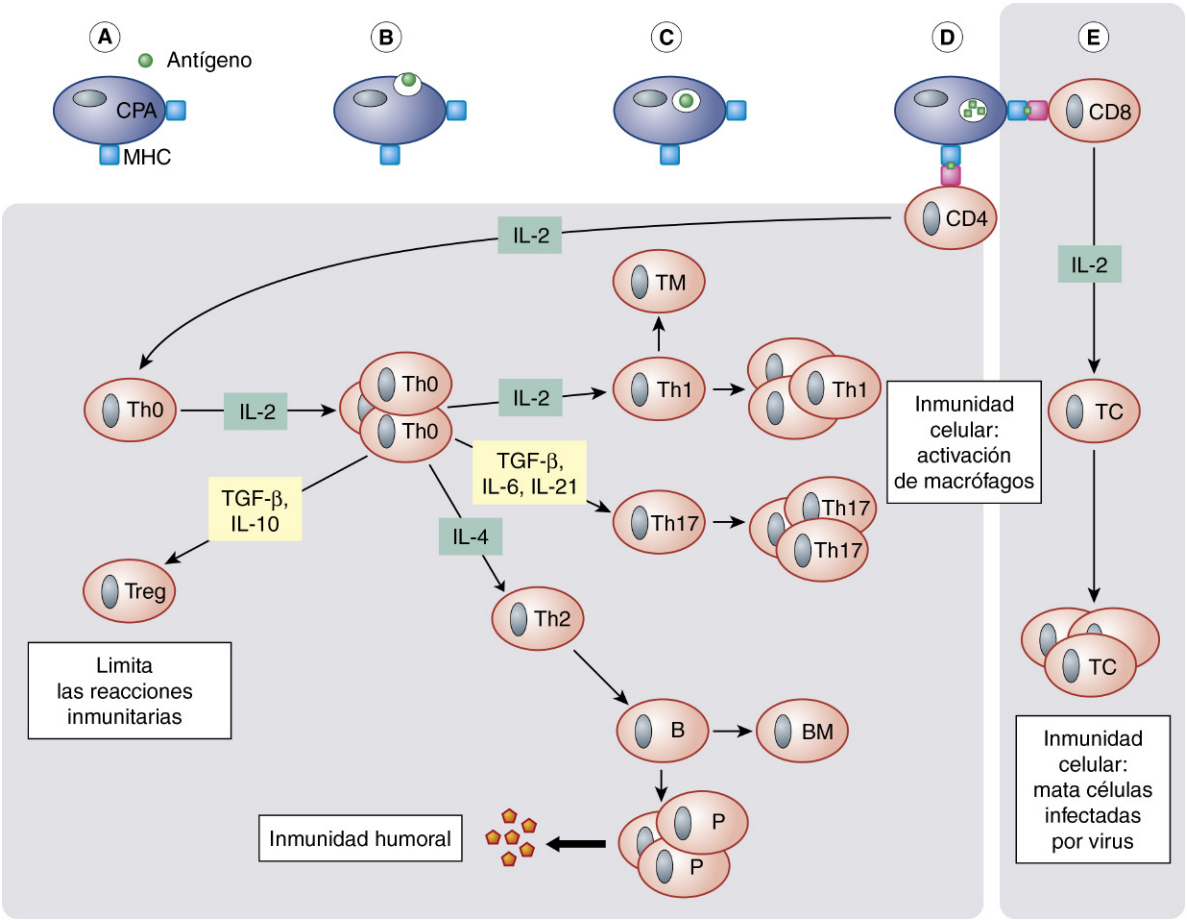


Fig. 6.3 Diagrama simplificado de la fase de inducción y la fase efectora de la activación de los linfocitos. Las células presentadoras de antígenos (CPA) ingieren y procesan el antígeno (A-D) y «presentan» los fragmentos a linfocitos T CD4 no comprometidos, o vírgenes, en conjunción con moléculas de la clase II del complejo principal de histocompatibilidad (MHC), o a linfocitos T CD8 vírgenes junto a moléculas de la clase I del MHC, lo que permite «activar» estos linfocitos. Los linfocitos T $CD4^+$ «activados» sintetizan y expresan receptores de interleucina (IL-2) y liberan esta citocina que estimula a estos linfocitos mediante una acción autocrina, lo que da lugar a la generación y la proliferación de linfocitos T colaboradores cero (Th0). Las citocinas autocrinas (p. ej., IL-4) activan la diferenciación de algunos linfocitos Th0 para dar linfocitos Th2, que son responsables de la aparición de respuestas inmunitarias humorales. Estos linfocitos Th2 (y a veces Th1) colaboran con los linfocitos B y los activan, para que proliferen y den lugar finalmente a linfocitos B de memoria (BM) y células plasmáticas (P), que secretan anticuerpos. Los linfocitos T que ayudan de esta manera a los B se denominan linfocitos T_{FH} (colaboradores foliculares). Otras citocinas autocrinas (p. ej., IL-2) producen proliferación de linfocitos Th0 para dar lugar a linfocitos Th1, Th17 o Tregi. Los Th1 y Th17 secretan citocinas que activan macrófagos (responsables de algunas reacciones inmunitarias celulares). Los linfocitos Tregi (Treg inducibles derivados de precursores Th0) y Tregn (Treg presentes naturalmente que maduran en el timo) refrenan e inhiben el desarrollo de la respuesta inmunitaria, previniendo así la autoinmunidad y una activación inmunitaria excesiva.

Los linfocitos T $CD8^+$ «activados» (E) también sintetizan y expresan receptores de IL-2 y liberan IL-2, que estimula a los propios linfocitos mediante su acción autocrina para que proliferen y den lugar a linfocitos T citotóxicos (TC). Estos linfocitos pueden destruir células infectadas por virus. La IL-2 secretada por los linfocitos $CD4^+$ también estimula a los linfocitos $CD8^+$ para que proliferen. Obsérvese que la «fase efectora» que se muestra anteriormente se relaciona con la acción «protectora» de la respuesta inmunitaria. Cuando la respuesta se pone en marcha de forma inadecuada, por ejemplo en enfermedades inflamatorias crónicas como la artritis reumatoide, el componente de Th1/Th17 de la respuesta inmunitaria es dominante y los macrófagos activados liberan IL-1 y factor de necrosis tumoral (TNF)-α que, a su vez, dan lugar a la liberación de quimiocinas y citocinas inflamatorias, que tienen una participación importante en la patogenia de la enfermedad. TM y BM, linfocitos T y B de memoria, respectivamente.

estructurales. Todos ellos son γ-globulinas (inmunoglobulinas) que reconocen antígenos (es decir, proteínas o polisacáridos extraños al huésped) e interactúan específicamente con ellos, además de activar uno o más componentes adicionales de los sistemas de defensa del huésped.

▼Un anticuerpo es una molécula proteica con forma de Y (v. capítulo 59) en la que los brazos de la Y (las porciones Fab) son los puntos de reconocimiento para antígenos específicos, y donde el tallo de la Y (la porción Fc) activa las defensas del huésped. Los linfocitos B, que son responsables de la producción de anticuerpos, reconocen las moléculas extrañas por medio de proteínas de superficie, esencialmente similares a la inmunoglobulina, que será la que producirá finalmente ese clon de linfocitos B. Los mamíferos albergan un inmenso número de clones de linfocitos B que producen diferentes anticuerpos con puntos de reconocimiento para diferentes antígenos.

La inducción de las respuestas mediadas por anticuerpos varía según el tipo de antígeno. Para la mayoría de los antígenos, es generalmente necesario un proceso de colaboración entre los linfocitos Th2 y los linfocitos B para generar una respuesta. Los linfocitos B también pueden presentar antígenos a los linfocitos T que, a su vez, liberan citocinas que actúan posteriormente sobre los linfocitos B. Los glucocorticoides antiinflamatorios (v. capítulos 26 y 33) y el inmunodepresor **ciclosporina** (v. capítulo 26) afectan a los fenómenos moleculares de la fase de inducción. Los fármacos inmunodepresores citotóxicos (v. capítulo 26) inhiben la proliferación de los lin-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

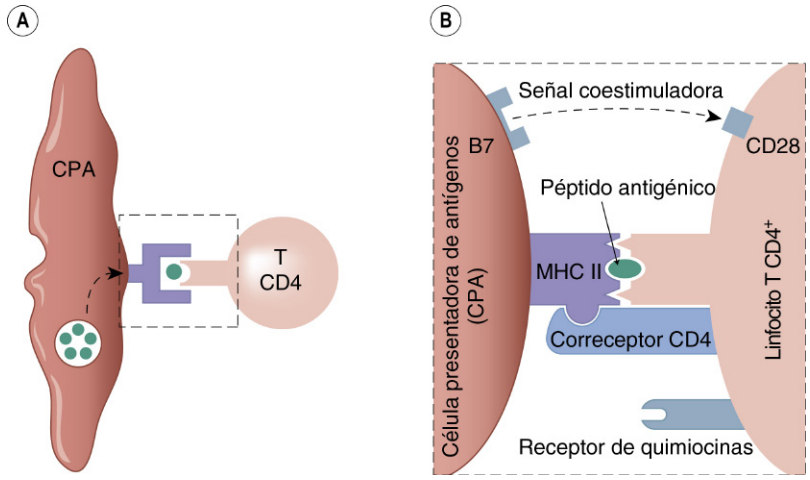


Fig. 6.4 Activación de un linfocito T por una célula presentadora de antígenos (CPA). [**A**] La CPA encuentra una proteína extraña y la procesa proteolíticamente para dar lugar a fragmentos peptídicos. El proceso de activación posterior supone tres fases. (i) Interacción entre el complejo de los fragmentos de péptidos antigénicos derivados del patógeno con moléculas de clase II del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) y el receptor específico de antígeno del linfocito T. [**B**] (ii) Interacción entre el correceptor CD4 del linfocito T y una molécula del MHC de la CPA. (iii) La proteína B7 situada en la superficie de la CPA se une a CD28 en el linfocito T y constituye una señal coestimuladora. El correceptor CD4 y un receptor de quimiocinas del linfocito T son los principales puntos de unión para el VIH (v. fig. 52.3).

Tabla 6.2 Subpoblaciones linfocíticas y su función en la defensa del huésped y la relación con las enfermedades inflamatorias

Subpoblación linfocítica	Estímulo de citocinas	Principal función en la respuesta adaptativa	Principales citocinas sintetizadas	Función en la enfermedad
Th0	IL-2	Actuar como tipo celular precursor para la diferenciación posterior	–	–
Th1	IL-2	Inmunidad «celular» Citocinas liberadas por estos linfocitos: activan a los macrófagos para que fagociten y destruyan microorganismos y maten células tumorales; dirigen la proliferación y la maduración del clon hacia *linfocitos T citotóxicos* que destruyen células del huésped infectadas por virus; inhiben recíprocamente la maduración de los linfocitos Th2	IFN-γ, IL-2 y TNF-α	Diabetes mellitus insulinodependiente (capítulo 31), esclerosis múltiple, úlcera péptica inducida por *Helicobacter pylori* (capítulo 30), anemia aplásica (capítulo 25) y artritis reumatoide (capítulo 26) Rechazo de aloinjertos
Th2	IL-4	Inmunidad «humoral» Citocinas liberadas por estos linfocitos: estimulan a los linfocitos B para que proliferen y maduren hacia células plasmáticas que producen anticuerpos; estimulan la diferenciación y la activación de los eosinófilos e inhiben recíprocamente las funciones de los linfocitos Th1/Th17. Por este motivo con frecuencia se considera que son antiinflamatorios	IL-4, IL-5, TGF-β, IL-10 e IL-13	Asma (capítulo 28) y alergia La progresión del sida se asocia a pérdida de los linfocitos Th1 y es facilitada por las respuestas de los linfocitos Th2
Th17	TGF- β, IL-6 e IL-21	Un tipo especializado de linfocito Th1	IL-17	Respuesta a la infección, respuestas inmunitarias específicas de órgano y patogenia de enfermedades como artritis reumatoide y esclerosis múltiple
Tregi	IL-10 y TGF-β	Contención de la respuesta inmunitaria, prevención de la autoinmunidad y abolición de respuestas inflamatorias potencialmente lesivas	IL-10 y TGF-β	El fallo de este mecanismo puede producir exceso de inflamación
Tregn	Maduran en el timo			

IFN, interferón; IL, interleucina; TGF, factor de crecimiento transformante; TNF, factor de necrosis tumoral; Tregi, linfocitos Treg inducibles; Tregn, linfocitos Treg normales.

focitos B y T. Los eicosanoides pueden participar en el control de estos procesos porque las prostaglandinas de la serie E pueden inhibir la proliferación de los linfocitos, probablemente inhibiendo la liberación de IL-2.

Como cabría esperar, la capacidad de sintetizar anticuerpos tiene un inmenso valor para la supervivencia; los niños nacidos sin esta capacidad[8] tienen infecciones repetidas como neumonía, infecciones cutáneas y amigdalitis. Antes de la era de los antibióticos morían en la primera infancia, e incluso actualmente precisan tratamiento sustitutivo frecuente con inmunoglobulinas. Aparte de su capacidad de neutralizar patógenos, los anticuerpos pueden reforzar la eficacia y la especificidad de la reacción defensiva del huésped de diversas formas.

Anticuerpos y complemento

La formación del complejo antígeno-anticuerpo expone un sitio de unión para el complemento en el dominio Fc. Esto activa la secuencia del complemento y pone en marcha sus efectos biológicos asociados (v. fig. 6.1). Esta ruta hacia la activación de C3 (la *vía clásica*) es una forma muy selectiva de activación del complemento en respuesta a un patógeno particular, porque la reacción antígeno-anticuerpo inicial no solo es un fenómeno de reconocimiento muy específico, sino que también se produce en una estrecha asociación con el patógeno. La propiedad lítica del complemento se puede usar en la terapéutica: pueden utilizarse anticuerpos monoclonales (AcMo) y complemento de manera conjunta para eliminar de la médula ósea las células cancerígenas como complemento a la quimioterapia o la radioterapia (v. capítulo 56).

Anticuerpos y fagocitosis bacteriana

Cuando los anticuerpos se unen a sus antígenos de la superficie de los microorganismos por sus porciones Fab, se expone el dominio Fc. Las células fagocíticas (neutrófilos y macrófagos) expresan receptores de superficie para estas porciones Fc que se proyectan, y dichos receptores actúan como enlace de alta especificidad entre el microorganismo y el fagocito.

Anticuerpos y citotoxicidad celular

En algunos casos, como los helmintos parásitos, el invasor puede ser demasiado grande para ser ingerido por los fagocitos. Las moléculas de anticuerpo pueden formar un enlace entre el parásito y los leucocitos del huésped (en este caso los eosinófilos), que son capaces de lesionar o matar al parásito por medio de acciones de superficie o extracelulares. Las células NK, gracias a sus receptores de Fc, también pueden destruir células recubiertas de anticuerpos (un ejemplo de *citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos;* ADCC).

Anticuerpos y mastocitos o basófilos

Los mastocitos y los basófilos tienen receptores para IgE, una forma particular de anticuerpo que se puede unir («fijar») a sus membranas celulares. Cuando el anticuerpo fijado a estas células reacciona con un antígeno, se secreta un amplio espectro de mediadores con actividad farmacológica. Esta reacción, muy compleja, se produce con profusión en todo el reino animal y, probablemente, confiere una ventaja de supervivencia evidente al huésped. A pesar de ello, no está siempre claro el significado biológico preciso de este mecanismo aunque, combinado con la actividad de los eosinófilos, podría ser importante en la defensa frente a los helmintos parásitos. Este tipo de reacción puede activarse inadecuadamente por sustancias que no son, en sí mismas, perjudiciales para el huésped, como ocurre en algunos tipos de reacciones alérgicas, y en apariencia contribuye más a la enfermedad que a la supervivencia en el mundo moderno.

RESPUESTA INMUNITARIA CELULAR

Los linfocitos T citotóxicos (derivados de linfocitos $CD8^+$) y los linfocitos Th1 inflamatorios (secretores de citocinas) son atraídos hacia los focos inflamatorios de forma similar a los neutrófilos y los macrófagos, y participan en las respuestas celulares (v. fig. 6.3).

Linfocitos T citotóxicos

Los linfocitos T citotóxicos «activados» destruyen microorganismos intracelulares, como por ejemplo virus. Cuando un virus infecta una célula de mamífero, la respuesta defensiva resultante se desarrolla en dos fases. El primer paso es la expresión, en la superficie celular, de péptidos derivados del patógeno asociados a moléculas del MHC. El segundo paso es el reconocimiento del complejo péptido-MHC por receptores específicos de los linfocitos T citotóxicos ($CD8^+$) (la figura 6.4 muestra un proceso similar para un linfocito T $CD4^+$). Los linfocitos T citotóxicos destruyen después las células infectadas por virus programándolas para que experimenten apoptosis. Puede ser necesaria la colaboración de los macrófagos para que se produzca la muerte celular.

Linfocitos Th1 $CD4^+$ activadores de macrófagos

Algunos patógenos (p. ej., *Mycobacterium, Listeria*) sobreviven y se multiplican dentro de los macrófagos después de su ingestión. Los linfocitos Th1 $CD4^+$ activados liberan citocinas que activan a los macrófagos para que destruyan estos patógenos intracelulares. Los linfocitos Th1 también atraen macrófagos mediante la liberación de citocinas que actúan sobre las células endoteliales vasculares (p. ej., TNF-α) y de quimiocinas (p. ej., *factor quimiotáctico de macrófagos 1; MCP-1*) que atraen a los macrófagos hasta los focos infecciosos.

Un complejo formado por péptidos derivados del microorganismo y moléculas del MHC se expresa en la superficie de los macrófagos y es reconocido por los linfocitos Th1 liberadores de citocinas, que después generan citocinas que permiten que los macrófagos inicien sus mecanismos de destrucción celular. Los macrófagos activados (con o sin patógenos intracelulares) son verdaderas fábricas para la producción de mediadores químicos, y pueden generar y secretar no solo muchas citocinas, sino también metabolitos tóxicos del oxígeno y proteasas neutras (que destruyen microorganismos extracelulares como *Pneumocystis jiroveci* y helmintos), componentes del complemento, eicosanoides, NO, un factor estimulante de fibroblastos, pirógenos, el «factor tisular» que inicia la vía extrínseca de la cascada de la coagulación (capítulo 24), además de otros factores de la coagulación. La reacción celular es la responsable fundamental del rechazo de los aloinjertos. Los macrófagos también desempeñan funciones importantes en la coordinación de los procesos de reparación que deben producirse para que la inflamación se resuelva.

La respuesta inmunitaria celular o humoral específica está superpuesta a las reacciones vasculares y celulares inespecíficas e innatas que se han descrito anteriormente, lo que hace que sean no solo mucho más eficaces, sino también mucho más selectivas frente a los patógenos particulares.

Los fenómenos generales que ocurren en las reacciones inflamatorias y de hipersensibilidad que se han especificado anteriormente varían en algunos tejidos. Por ejemplo, los eosinófilos y los neuropéptidos tienen una función particularmente importante en la inflamación de las vías respiratorias que se desarrolla en el asma (v. capítulo 28). En la inflamación del sistema nervioso central (SNC) hay menos infiltración por neutrófilos y hay retraso de la llegada de monocitos, posiblemente debido a la ausencia de expresión de moléculas de adhesión en el endotelio vascular del SNC y la generación deficiente de

[8]Principalmente del sexo masculino: la «agammaglobulinemia de Bruton» está causada por un defecto de una tirosina cinasa (Btk) codificada en el cromosoma X (el coronel Bruton era jefe de pediatría en el hospital militar Walter Reid).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

quimiocina. Desde hace mucho tiempo, se sabe que algunos tejidos (el parénquima del SNC, la cámara anterior del ojo y los testículos) son lugares con *privilegio inmunitario,* lo que significa que un antígeno extraño introducido directamente no provoca una reacción inmunitaria (que podría ser muy perjudicial para el huésped). No obstante, la introducción en otro lugar de un antígeno que ya está en el parénquima del SNC dará lugar a la aparición de respuestas inmunitarias/inflamatorias en el SNC.

RESPUESTAS SISTÉMICAS EN LA INFLAMACIÓN

Además de los cambios locales de la zona inflamatoria, con frecuencia hay manifestaciones sistémicas generales durante la enfermedad inflamatoria, como la fiebre, el aumento de los leucocitos sanguíneos denominado *leucocitosis* (o *neutrofilia* si solo aumentan los neutrófilos) y la liberación desde el hígado de *proteínas de fase aguda*. Entre estas, se encuentran la proteína C reactiva, la α_2-macroglobulina, el fibrinógeno, la α_1-antitripsina, amiloide A sérico y algunos componentes del complemento. Aunque sigue desconociéndose la función de muchos de ellos, muchos parecen tener efectos antimicrobianos. Por ejemplo, la proteína C reactiva se une a algunos microorganismos y el complejo resultante activa el complemento. Otras proteínas fijan hierro (un nutriente esencial para los microorganismos invasores) o bloquean proteasas, lo que tal vez proteja al huésped frente a los peores excesos de la respuesta inflamatoria.

FUNCIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO EN LA INFLAMACIÓN

En los últimos años, ha quedado claro que el sistema nervioso central, autónomo y periférico tiene una participación importante en la regulación de la respuesta inflamatoria. Esto sucede en varios ámbitos:

- *Sistema neuroendocrino.* La corticotropina (ACTH), liberada por la hipófisis anterior, induce la secreción de cortisol desde las glándulas suprarrenales en respuesta a un ritmo circadiano endógeno o al estrés. Esta hormona desempeña un papel esencial en la regulación de la función inmunitaria a todos los niveles, lo que justifica el uso de los glucocorticoides para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias. Este tema se analiza con detalle en los capítulos 26 y 33.
- *Sistema nervioso central.* Es sorprendente que citocinas como la IL-1 puedan comunicar la aparición de una respuesta inflamatoria directamente al encéfalo a través de receptores en el nervio vago. Esto puede producir un «reflejo inflamatorio» y desencadenar la activación de una vía antiinflamatoria colinérgica. Véanse interesantes reflexiones sobre este tema en Tracey (2002) y Sternberg (2006).
- *Sistema nervioso autónomo.* Los sistemas simpático y parasimpático pueden influir en la aparición de la respuesta inflamatoria. En general, su influencia es antiinflamatoria. En los macrófagos y en otras muchas células que participan en la respuesta inmunitaria, se encuentran receptores de noradrenalina y acetilcolina, aunque no siempre queda del todo claro dónde se originan exactamente sus ligandos.
- *Neuronas sensitivas periféricas.* Algunas neuronas sensitivas liberan neuropéptidos inflamatorios cuando son estimuladas de forma adecuada. Estas neuronas son aferentes finas (fibras C y Aδ sensibles a capsaicina; v. capítulo 42) y cuentan con receptores específicos en las terminaciones periféricas. Las cininas, la 5-hidroxitriptamina y otros mediadores químicos generados durante la inflamación actúan sobre estos receptores y estimulan la liberación de neuropéptidos como taquicininas (neurocinina A, sustancia P) y péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), que ejercen efectos proinflamatorios o relacionados con la sensibilidad dolorosa. Los neuropéptidos se analizan con más detalle en el capítulo 18.

RESPUESTAS INFLAMATORIAS E INMUNITARIAS ADVERSAS

La respuesta inmunitaria tiene que alcanzar un equilibrio delicado. Según una determinada línea de pensamiento, un sistema inmunitario a prueba de infecciones sería una posibilidad, aunque supondría un coste elevado para el huésped. Con aproximadamente 1.000 billones de posibles puntos antigénicos en el huésped, un sistema «superinmunitario» de este tipo tendría una probabilidad aproximadamente 1.000 veces mayor de atacar al propio huésped, produciendo las correspondientes *enfermedades autoinmunitarias.* Además, no es infrecuente encontrar que sustancias normalmente inocuas como el polen y los cacahuetes activen en ocasiones el sistema inmunitario. Cuando esto ocurre, la propia inflamación resultante produce daños y puede ser responsable de los principales síntomas de la enfermedad, ya sea de forma aguda, como en la anafilaxia, o crónica, como en el asma y la artritis reumatoide. En todos estos casos puede ser necesario un tratamiento antiinflamatorio o inmunodepresor.

▼ Las respuestas inmunitarias adversas, denominadas reacciones *alérgicas* o de *hipersensibilidad,* se suelen clasificar en cuatro tipos.

HIPERSENSIBILIDAD DE TIPO I

▼ También llamada *hipersensibilidad inmediata* o *anafiláctica,* la hipersensibilidad de tipo I (conocida simplemente como «alergia») se produce en personas que tienen, predominantemente, una respuesta frente al antígeno mediada por Th2 y no por Th1. En estas personas, sustancias que no son por sí mismas perjudiciales (como el polen de diversas plantas, los ácaros del polvo de casa, determinados alimentos y fármacos, el pelo de animales, etc.) dan lugar a la producción de anticuerpos del tipo IgE,[9] que se fijan a los mastocitos, en el pulmón, y también a los eosinófilos. El posterior contacto con la sustancia da lugar a la liberación de histamina, PAF, eicosanoides y citocinas. Los efectos pueden estar localizados en la nariz (rinitis alérgica estacional), el árbol bronquial (fase inicial del asma), la piel (urticaria) o el tubo digestivo. En algunos casos la reacción es más generalizada y produce un choque anafiláctico, que puede ser grave y potencialmente mortal. Algunos efectos adversos importantes de los fármacos consisten en respuestas anafilácticas y de hipersensibilidad (v. capítulo 57).

HIPERSENSIBILIDAD DE TIPO II

▼ También llamada *hipersensibilidad citotóxica dependiente de anticuerpos,* la hipersensibilidad de tipo II se produce cuando los mecanismos ya señalados se dirigen contra células que están dentro del huésped y que son (o parecen ser) extrañas. Por ejemplo, el sistema inmunitario confunde en ocasiones células del huésped alteradas por fármacos con proteínas procedentes del medio externo, dando lugar a la formación de anticuerpos. La reacción antígeno-anticuerpo desencadena la activación del complemento (y sus secuelas) y puede favorecer el ataque por las células NK. Los ejemplos incluyen la alteración por fármacos de los neutrófilos, que produce *agranulocitosis* (v. capítulo 56), o de las plaquetas, que produce *púrpura trombocitopénica* (capítulo 24). Estas reacciones de tipo II también están implicadas en algunos tipos de *tiroiditis autoinmunitaria* (p. ej., *enfermedad de Hashimoto*; v. capítulo 33).

HIPERSENSIBILIDAD DE TIPO III

▼ También llamada *hipersensibilidad mediada por inmunocomplejos,* la hipersensibilidad de tipo III se produce cuando los anticuerpos reaccionan con antígenos *solubles.* Los complejos antígeno-anticuerpo pueden activar al complemento o unirse a los mastocitos y estimular la liberación de mediadores.

[9]Se dice que estas personas son «atópicas», de una palabra griega que significa «fuera de lugar».

Un ejemplo experimental de este fenómeno es la *reacción de Arthus,* que se produce si se inyecta por vía subcutánea una proteína extraña en un conejo o un cobaya que tiene elevadas concentraciones circulantes de anticuerpos. A las 3-8 h la zona empieza a estar roja e inflamada debido a que los complejos antígeno-anticuerpo precipitan en los vasos sanguíneos pequeños y activan el complemento. Los neutrófilos son atraídos y activados (por C5a) para generar especies tóxicas de oxígeno y secretar enzimas.

Los mastocitos también son estimulados por C3a para liberar mediadores. El daño que produce este proceso está implicado en la *enfermedad del suero,* que se produce cuando un antígeno persiste en la sangre después de la sensibilización, produciéndose una reacción grave, como en la respuesta al heno mohoso (conocida como *pulmón de granjero*), y en algunos tipos de nefropatía y arteriopatía autoinmunitaria. La hipersensibilidad de tipo III también está implicada en el *lupus eritematoso* (una enfermedad inflamatoria autoinmunitaria crónica).

HIPERSENSIBILIDAD DE TIPO IV

▼El prototipo de hipersensibilidad de tipo IV (también conocida como *hipersensibilidad celular* o *hipersensibilidad retardada*) es la *reacción tuberculínica,* una respuesta inflamatoria local que se da cuando se inyectan proteínas derivadas de cultivos de bacilo tuberculoso en una persona sensibilizada por una infección previa o por una inmunización. Se estimula una respuesta inmunitaria celular «inadecuada» que se acompaña de infiltración por células mononucleares y liberación de diversas citocinas. La hipersensibilidad celular también es la base de la reacción que se ve en algunas otras infecciones (p. ej., parotiditis epidémica y sarampión), a la vez que en las picaduras de mosquitos y garrapatas. También es importante en las reacciones cutáneas a fármacos y a sustancias químicas industriales (v. capítulo 57), donde una sustancia química (denominada *hapteno*) se combina con proteínas de la piel para formar la sustancia «extraña» que genera la respuesta inmunitaria celular (v. fig. 6.3).

En esencia, en todos los tipos de hipersensibilidad subyace cierto grado de actividad de los linfocitos T generada inadecuadamente, de modo que inicia la hipersensibilidad de los tipos I, II y III y está implicada tanto en el inicio como en la fase efectora en el tipo IV. Estas reacciones son la base de enfermedades autoinmunitarias con gran importancia clínica. Para tratar estos trastornos se suelen emplear fármacos inmunodepresores (capítulo 26) y/o glucocorticoides (capítulo 33).

CONSECUENCIAS DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA

Es importante considerar el hecho de que la respuesta inflamatoria es un mecanismo de defensa y que no es, en sí misma, una enfermedad. Su función es restaurar la estructura y el funcionamiento normales del tejido infectado o lesionado, y en la inmensa mayoría de los casos eso es lo que ocurre. La fase de curación y resolución de la respuesta inflamatoria es un proceso activo, no algo que simplemente «ocurre» al desaparecer la inflamación. Es esta un área que estamos empezando a conocer, aunque está claro que el fenómeno utiliza su propia gama de mediadores y citocinas (como varios factores de crecimiento, anexina A1, lipoxinas, resolvinas e IL-10; v. capítulo 18) para poner fin a la inflamación residual y favorecer el remodelado y la reparación del tejido lesionado.

En algunos casos la curación será completa, pero, si el daño ha sido extenso, suele ser necesaria una reparación, la cual puede dar lugar a la formación de cicatrices. Si el patógeno persiste, es probable que la respuesta inflamatoria aguda se transforme en una respuesta inflamatoria crónica. Se trata de una reacción lenta y solapada que puede continuar indefinidamente, destruyendo tejidos y favoreciendo la proliferación local de células y tejido conjuntivo. Los principales tipos celulares que se encuentran en las áreas de inflamación crónica son células mononucleares y células anormales derivadas de macrófagos. Durante la curación y la inflamación crónica, los factores de crecimiento favorecen la angiogénesis y hacen que los fibroblastos depositen tejido fibroso. La infección por algunos microorganismos, como ocurre en la sífilis, la tuberculosis y la lepra, presenta desde el principio el sello característico de la inflamación crónica. Los componentes celulares y los mediadores de este tipo de inflamación también se ven en muchas enfermedades autoinmunitarias y de hipersensibilidad crónicas, cuando no en la mayoría de ellas, y son dianas importantes para la acción de los fármacos.

BIBLIOGRAFÍA Y LECTURAS RECOMENDADAS

Respuestas innata y adaptativa

Abbas, A.K., Murphy, K.M., Sher, A., 1996. Functional diversity of helper lymphocytes. Nature 383, 787-793. (*Excellent review, helpful diagrams; commendable coverage of Th1 and Th2 cells and their respective cytokine subsets*)

Adams, D.H., Lloyd, A.R., 1997. Chemokines: leukocyte recruitment and activation cytokines. Lancet 349, 490-495. (*Commendable review*)

Balamayooran, T., Balamayooran, G., Jeyaseelan, S., 2010. Review: Toll-like receptors and NOD-like receptors in pulmonary antibacterial immunity. Innate Immun. 16, 201-210. (*Although it focuses on the lung, this review is a good introduction to TLRs*)

Delves, P.J., Roitt, I.M., 2000. The immune system. N. Engl. J. Med. 343, 37-49, 108-117. (*A good overview of the immune system - a mini-textbook of major areas in immunology; colourful three-dimensional figures*)

Gabay, C., Kushner, I., 1999. Acute phase proteins and other systemic responses to inflammation. N. Engl. J. Med. 340, 448-454. (*Lists the acute-phase proteins and outlines the mechanisms controlling their synthesis and release*)

Kärre, K., Welsh, R.M., 1997. Viral decoy vetoes killer cell. Nature 386, 446-447.

Kennedy, M.A., 2010. A brief review of the basics of immunology: the innate and adaptive response. Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract. 40, 369-379. (*Actually written for vets, this little review is an easy-to-read introduction to the subject*)

Kay, A.B., 2001. Allergic diseases and their treatment. N. Engl. J. Med. 344, 30-37, 109-113. (*Covers atopy and Th2 cells, the role of Th2 cytokines in allergies, IgE, the main types of allergy and new therapeutic approaches*)

Mackay, C.R., Lanzavecchia, A., Sallusto, F., 1999. Chemoattractant receptors and immune responses. Immunologist 7, 112-118. (*Masterly short review covering the role of chemoattractants in orchestrating immune responses - both the innate reaction and the Th1 and Th2 responses*)

Medzhitov, R., 2001. Toll-like receptors and innate immunity. Nat. Rev. Immunol. 1, 135-145. (*Excellent review of the role of Toll-like receptors in (a) the detection of microbial infection, and (b) the activation of innate non-adaptive responses, which in turn lead to antigen-specific adaptive responses*)

Medzhitov, R., Janeway, C., 2000. Innate immunity. N. Engl. J. Med. 343, 338-344. (*Outstandingly clear coverage of the mechanisms involved in innate immunity and its significance for the adaptive immune response*)

Mills, K.H., 2008. Induction, function and regulation of IL-17-producing T cells. Eur. J. Immunol. 38, 2636-2649. (*This paper covers the biology of Th17 cells - a relatively recent addition to our understanding of Th biology. Accessible and has good diagrams*)

Murphy, P.M., 2001. Viral exploitation and subversion of the immune system through chemokine mimicry. Nat. Immunol. 2, 116-122. (*Excellent description of viral/immune system interaction*)

Nourshargh, S., Hordijk, P.L., Sixt, M., 2010. Breaching multiple barriers: leukocyte motility through venular walls and the interstitium. Nature Rev. Mol. Cell Biol. 11, 366-378. (*Excellent review of the latest thinking about leukocyte transmigration through blood vessels. Contains excellent diagrams. Recommended*)

Parkin, J., Cohen, B., 2001. An overview of the immune system. Lancet 357, 1777-1789. (*A competent, straightforward review covering the role of the immune system in recognising, repelling and eradicating pathogens and in reacting against molecules foreign to the body*)

Sternberg, E.M., 2006. Neural regulation of innate immunity: a coordinated nonspecific host response to pathogens. Nat. Rev.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Immunol. 6, 318-328. (*This paper and the paper by Tracey (below) are both excellent and easy-to-read reviews covering the role of the CNS in inflammation. Some good diagrams*)
Strowig, T., Henao-Mejia, J., Elinav, E., Flavell, R., 2012. Inflammasomes in health and disease. Nature 481, 278-286. (*Excellent, comprehensive review if you want to keep up to date in this area*)
Takeda, K., Akira, S., 2003. Toll receptors and pathogen resistance. Cell. Microbiol. 5, 143-153. (*Useful review and easy to read. Also deals with Toll receptor signalling in some depth*)
Tracey, K.J., 2002. The inflammatory reflex. Nature 420, 853-859.
Vasselon, T., Detmers, P.A., 2002. Toll receptors: a central element in innate immune responses. Infect. Immun. 70, 1033-1041. (*Another comprehensive review on this important topic*)
Wills-Karp, M., Santeliz, J., Karp, C.L., 2001. The germless theory of allergic diseases. Nat. Rev. Immunol. 1, 69-75. (*Discusses the hypothesis that early childhood infections inhibit the tendency to develop allergic disease*)

Libros

Dale, M.M., Foreman, J.C., Fan, T.-P. (Eds.), 1994. Textbook of Immunopharmacology. third ed. Blackwell Scientific, Oxford. (*Unfortunately out of print now but if you can get a second hand copy, this excellent textbook contains many sections relevant to this chapter*)
Murphy, K.M., Travers, P., Walport, M., 2011. Janeway's Immunobiology. eighth ed. Taylor & Francis, London. (*A classic textbook now completely updated and available as an e-book also. Excellent diagrams*)
Nijkamp, F.P., Parnham, M. (Eds.), 2011. Principles of Immunopharmacology. third ed. Birkhauser, Basle. (*The latest version of a popular textbook that covers most of the topics in more depth than is possible in this book. Well written and illustrated. Recommended*)
Serhan, C., Ward, P.A., Gilroy, D.W. (Eds.), 2010. Fundamentals of Inflammation. Cambridge University Press, New York. (*A different type of textbook. Individual topics are written by appropriate experts and combined into a single volume. An authoritative and comprehensive volume that provides access to cutting edge thinking in the field. Recommended*)

Métodos y mediciones en farmacología

7

RESUMEN

En los capítulos 2 y 3 se ha destacado el hecho de que los fármacos son moléculas y ejercen sus efectos al interactuar con otras moléculas. Esta interacción puede generar efectos en todos los niveles de la organización biológica, desde las moléculas a las poblaciones humanas.[1]

Gaddum, pionero de la farmacología, comentaba en 1942: «una rama de la ciencia se hace adulta cuando se convierte en cuantitativa». En este capítulo abordamos los principios de la medición en los diferentes niveles de organización, desde los análisis de laboratorio hasta los ensayos clínicos. La *farmacoepidemiología* y la *farmacoeconomía* (v. capítulo 1) se encargan de la evaluación de los efectos de los fármacos en la población; estas disciplinas quedan fuera del ámbito de este libro.

Consideraremos en primer lugar los principios generales del bioanálisis y su aplicación a los estudios en seres humanos; describiremos el desarrollo de modelos animales para salvar las distancias previsibles entre ambos; a continuación comentaremos algunos aspectos de los ensayos clínicos utilizados para evaluar la eficacia terapéutica en situaciones clínicas; por último, evaluaremos los principios del equilibrio entre riesgos y efectos beneficiosos. El diseño experimental y el análisis estadístico revisten una enorme importancia en la interpretación de todos los tipos de datos farmacológicos. Kirkwood y Sterne (2003) han publicado una revisión excelente.

BIOANÁLISIS

El bioanálisis, definido como la estimación de la concentración o potencia de una sustancia mediante la medición de la respuesta biológica que induce, ha desempeñado un papel fundamental en el desarrollo de la farmacología. La cuantificación de los efectos de un fármaco mediante bioanálisis es necesaria para comparar las propiedades de las diferentes sustancias, o bien de una misma sustancia bajo circunstancias diferentes. El bioanálisis se emplea para:

- La medición de la actividad farmacológica de sustancias nuevas o de características químicas desconocidas.
- El estudio del funcionamiento de los mediadores endógenos.
- La evaluación de la toxicidad y los efectos adversos de los fármacos.

▼ El bioanálisis reviste una enorme importancia en el desarrollo de nuevos fármacos, como recoge el capítulo 60.

El uso del bioanálisis para determinar la *concentración* de los fármacos y otras sustancias activas en la sangre u otros líquidos corporales, que en su momento fue una tecnología importante, ha sido sustituido por las técnicas de química analítica.

Muchas hormonas y otros mediadores químicos se han descubierto a partir de los efectos biológicos que producen. Por ejemplo, a comienzos del siglo XX se observó que los extractos de lóbulo posterior de la hipófisis incrementaban la presión arterial y la contractilidad uterina. Se desarrollaron pruebas cuantitativas a partir de estos datos y en el año 1935 se definió un preparado estándar del extracto por consenso internacional. Estas pruebas permitieron demostrar que los efectos se debían a dos péptidos diferentes, vasopresina y oxitocina, que finalmente fueron identificados y sintetizados en 1953. Las pruebas biológicas ya habían arrojado muchos datos acerca de la síntesis, el almacenamiento y la liberación de las hormonas, de enorme importancia para su purificación e identificación. Actualmente no se necesitan 50 años de bioanálisis laboriosos para identificar nuevas hormonas antes de su caracterización química,[2] si bien el bioanálisis continúa desempeñando un papel esencial. El reciente desarrollo de los *biofármacos* (v. capítulo 59) como agentes terapéuticos certificados se ha basado en las técnicas de bioanálisis y en el establecimiento de preparaciones estándar. Los biofármacos, ya sean derivados de fuentes naturales (p. ej., anticuerpos monoclonales, vacunas) o de tecnología de ADN recombinante (eritropoyetina), tienden a variar de lote a lote y necesitan ser estandarizados en lo que respecta a su actividad biológica. Así, por ejemplo, la variabilidad en los patrones de glucosilación, que no se detecta mediante técnicas de inmunoanálisis, puede afectar a la actividad biológica.

SISTEMAS DE ESTUDIO BIOLÓGICO

En la actualidad, una de las principales aplicaciones del bioanálisis consiste en aportar información que permita predecir el efecto de un fármaco en situaciones clínicas (con el objeto de mejorar la función de los pacientes que padecen los efectos de la enfermedad). La elección de las pruebas de laboratorio («modelos» *in vitro* e *in vivo*) que permitan establecer esta conexión predictiva es uno de los aspectos más importantes de la farmacología cuantitativa.

En los años sesenta del siglo XX, los farmacólogos usaban para sus experimentos órganos aislados y animales de laboratorio (generalmente anestesiados), sistemas en ocasiones difíciles e impredecibles, y desarrollaron los principios del bioanálisis para efectuar mediciones fiables con estos sistemas experimentales.

Se pueden llevar a cabo bioanálisis paralelos en diferentes sistemas experimentales para desvelar el perfil de actividad de un mediador desconocido. Vane et al. estudiaron la generación y destrucción de sustancias activas endógenas, como prostanoides en sangre (v. capítulo 17), mediante la técnica de *superfusión en cascada*. Esta técnica mide la contracción y relajación en una serie de preparaciones de músculo liso elegidas con el fin de diferenciar los distintos componentes activos de la muestra de sangre, y ha sido sumamente útil en el estudio de la producción y el destino de mediadores de vida corta, como los prostanoides y el óxido nítrico (capítulo 20).

Estos sistemas «tradicionales» de análisis evalúan las acciones farmacológicas a nivel fisiológico –aproximadamente, el punto medio en la jerarquía organizativa que se muestra en la figura 7.1. Desde entonces se ha ampliado la gama en ambas

[1]Considere los efectos de la cocaína sobre el crimen organizado, de los «gases nerviosos» organofosforados sobre la estabilidad de las dictaduras, o de los anestésicos sobre la viabilidad de la cirugía como ejemplos de interacciones moleculares que influyen en el comportamiento de las poblaciones y sociedades.

[2]En 1988, un grupo japonés (Yanagisawa et al., 1988) describió en un único trabajo muy destacable el bioanálisis, la purificación, el análisis químico y la síntesis y clonación del ADN de un nuevo péptido vascular, la *endotelina* (v. capítulo 22).

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

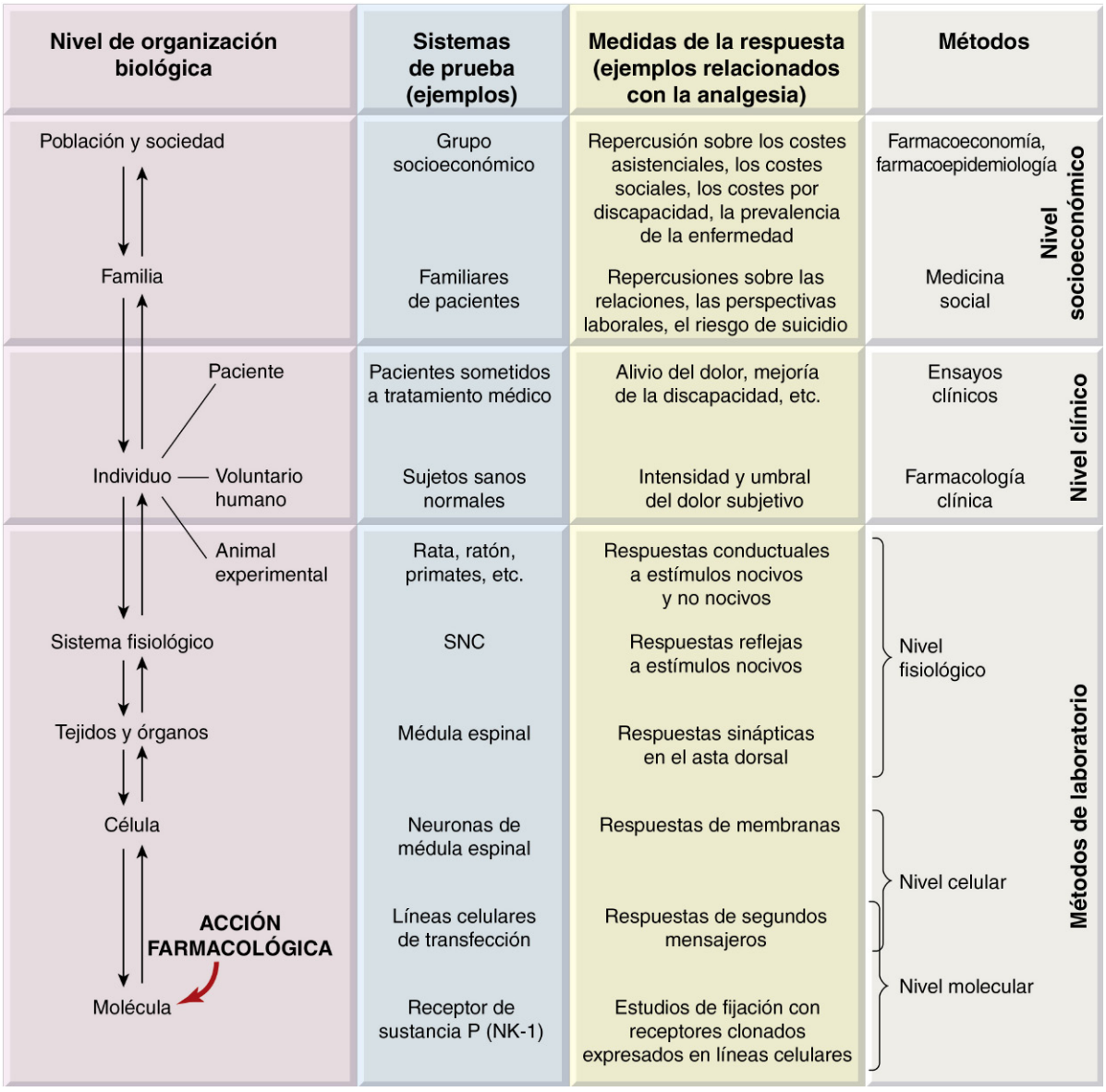


Fig. 7.1 Niveles de organización biológica y tipos de determinaciones farmacológicas.

direcciones, hacia el extremo molecular y el clínico. Los análisis de unión (capítulo 3) y el uso de líneas celulares creadas por ingeniería genética que expresan receptores y moléculas señalizadoras normales y mutados se emplean actualmente de forma generalizada. Las técnicas basadas en la cristalografía por rayos X, espectroscopia por resonancia magnética y señales fluorescentes han arrojado mucha luz sobre la acción de los fármacos a nivel molecular (v. revisiones de Lohse et al., 2012; Nygaard et al., 2013) y permiten por primera vez la medición, así como la detección, de los pasos moleculares iniciales. Sin duda, el conjunto de técnicas existentes para analizar los efectos farmacológicos a nivel molecular y celular es hoy en día impresionante y crece rápidamente. Un ejemplo (fig. 7.2) es el uso de la clasificación de células activadas por fluorescencia (FACS) para medir el efecto de un corticoesteroide sobre la expresión de una proteína marcadora de superficie celular en monocitos de sangre humana. Los análisis celulares cuantitativos de este tipo se utilizan ampliamente en el momento actual.

Estos abordajes tienen implicaciones importantes para el conocimiento básico de la acción farmacológica y el diseño de fármacos, pero sigue presente la necesidad de medir los efectos farmacológicos a nivel fisiológico y clínico, el objetivo de este capítulo.

Resulta difícil salvar las distancias entre los procesos a nivel molecular y a nivel fisiológico y terapéutico, porque las enfermedades humanas, en muchos casos, no pueden reproducirse con precisión en animales de experimentación. El uso de animales transgénicos para crear modelos de enfermedades humanas se aborda con más detalle a continuación.

PRINCIPIOS GENERALES DEL BIOANÁLISIS

EMPLEO DE PATRONES DE MEDIDA

J. H. Burn escribió en 1950: «Actualmente, los farmacólogos le echan un pulso al brazo del rey, pero se tragan la rana, la rata y el ratón, por no mencionar el cobaya y el pichón». Se refería al hecho de que ya hacía tiempo que se había abandonado el «brazo de rey» como medida estándar de longitud, mientras que la actividad de un fármaco seguía definiéndose en función de la dosis necesaria para provocar, por ejemplo, el vómito en un pichón o la parada cardíaca en un ratón. En la bibliografía podía encontrarse una gran cantidad de «unidades pichón»,

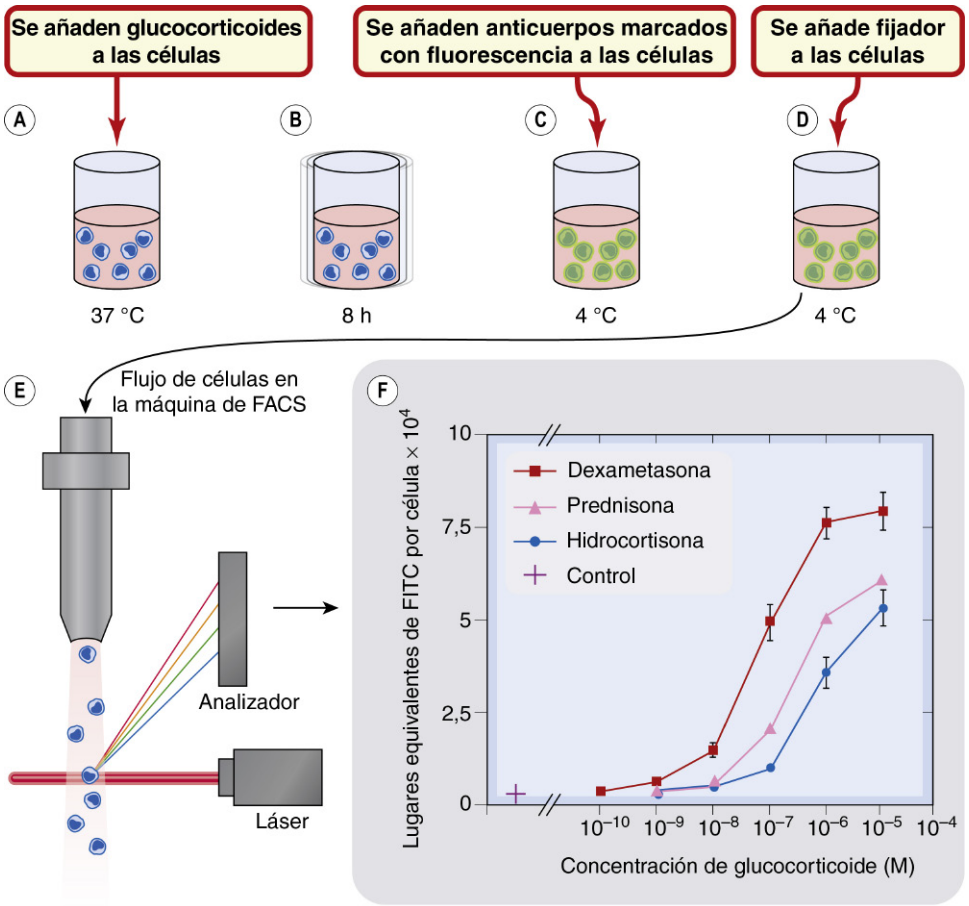


Fig. 7.2 Medición del efecto de fármacos glucocorticoides sobre la expresión de receptores de membrana plasmática con clasificación de células activadas por fluorescencia (FACS). La tecnología FACS permite la detección y medida de anticuerpos marcados por fluorescencia unidos a distintas estructuras en células individuales. Este experimento evalúa el efecto de tres glucocorticoides sobre la expresión de un receptor eliminador de hemoglobina (CD 163) de la membrana plasmática. [**A**] Se aislaron monocitos humanos de sangre venosa y [**B**] se incubaron durante 8 h, solos o con varias concentraciones de los glucocorticoides dexametasona, prednisona e hidrocortisona (v. capítulos 26 y 33). [**C**] A continuación, las células se colocaron en hielo y se incubaron con anticuerpos frente al receptor marcados con fluorescencia. [**D**] Después, las células fueron fijadas, lavadas y [**E**] sometidas al análisis FACS. En esta técnica, las células fluyen a lo largo de un tubo pequeño y son escaneadas individualmente por un láser. La luz reflejada se analiza mediante una serie de filtros (de modo que pueden usarse marcajes fluorescentes de distintos colores) y los datos se recogen en forma de *unidades de intensidad de fluorescencia,* se comparan con un estándar (FITC) y se expresan como «equivalentes de FITC» para producir los resultados finales [**F**], que se representan como una curva semilogarítmica convencional de concentración-respuesta. *(Datos por cortesía de N. Goulding.)*

«unidades ratón» y otras, en las que ningún laboratorio se ponía de acuerdo.[3] Aunque dos laboratorios no se puedan poner de acuerdo (debido a las diferencias entre sus pichones) sobre la actividad en unidades pichón de la misma muestra de una sustancia activa, debían ser capaces de aceptar que la preparación X es, por ejemplo, 3,5 veces más activa que la preparación estándar Y en la muestra de pichón. Por consiguiente, los análisis biológicos se diseñan para medir la *potencia relativa* de dos preparaciones; normalmente, una es el estándar de referencia y la otra desconocida. El mantenimiento como patrones estándar de preparaciones estables de diversas hormonas, antisueros y otros materiales biológicos, es competencia del UK National Board for Biological Standards Control.

[3]Algunos ejemplos todavía más pintorescos de unidades absolutas de la clase que habría desaprobado Burn son el PHI y el mHelen. PHI, citado por Colquhoun (1971), significa «índice de pureza de corazón» y mide la capacidad de una virgen de corazón puro para transformar, en las condiciones apropiadas, un macho cabrío en una joven de belleza sin igual. El mHelen es una unidad de belleza: 1 mHelen es la cantidad suficiente para la botadura de un barco.

DISEÑO DE LOS BIOANÁLISIS

▼Cuando se intenta comparar la actividad de dos preparaciones, una estándar (S) y otra desconocida (D), sobre una muestra determinada, el bioanálisis debe permitir calcular aproximadamente la dosis o concentración de D que producirá el mismo efecto biológico que una dosis o concentración conocida de S. Como se aprecia en la figura 7.3, siempre que las curvas semilogarítmicas dosis-efecto de S y D sean paralelas, el cociente, *M,* de dosis equiactivas no dependerá de la intensidad de respuesta escogida. *M* representa una aproximación del cociente de potencia de las dos preparaciones. No se puede calcular el valor de *M* comparando la magnitud de los efectos producidos por dosis idénticas de S y D (v. fig. 7.3).

El problema principal que presentan todos los tipos de bioanálisis es el de la variabilidad biológica, y el diseño de los bioanálisis pretende:

- Limitar la variabilidad.
- Evitar errores sistemáticos derivados de la variabilidad.
- Calcular los límites de error del resultado del análisis.

Habitualmente, las comparaciones se basan en el análisis de las *curvas de dosis-respuesta,* a partir de las cuales se calculan las dosis equiparables de S y D. Si se usa una escala logarítmica para la dosis, las curvas de S y D suelen ser paralelas y el cociente de potencia *(M)* equivale a la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

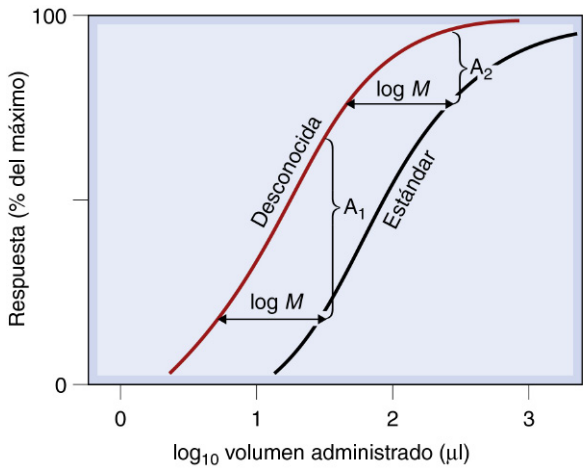


Fig. 7.3 Comparación de la potencia de un compuesto estándar y otro desconocido mediante bioanálisis. Al comparar la magnitud de las respuestas producidas por la misma dosis (es decir, volumen) de sustancias estándar y desconocida no se obtiene una estimación cuantitativa de su potencia relativa. (Las diferencias, A_1 y A_2, dependen de la dosis elegida.) Si se comparan dosis equiactivas de las sustancias estándar y desconocida, se obtiene una medida válida de sus potencias relativas. Como las líneas son paralelas, la magnitud del efecto escogido para la comparación es intrascendente; es decir, log M es el mismo en todos los puntos de las curvas.

Bioanálisis

- El bioanálisis consiste en la medición de la potencia de un fármaco o de un mediador desconocido a partir de la intensidad del efecto biológico que produce.
- Normalmente, en un bioanálisis se compara el preparado desconocido con un patrón estándar. Las valoraciones que no se basan en la comparación con un estándar suelen ser poco fiables y varían de unos laboratorios a otros.
- Para efectuar las comparaciones conviene utilizar curvas de dosis-respuesta, que permiten usar las mediciones de las concentraciones equiactivas del producto desconocido y del patrón estándar para comparar las potencias. Los ensayos en línea paralela se basan en este principio.
- La respuesta biológica puede ser *cuántica* (se mide la proporción de pruebas en las que tiene lugar un efecto de todo o nada) o *gradual*. En cada caso se aplican los métodos estadísticos apropiados.
- Se emplean diferentes métodos de medición dependiendo del nivel de organización biológica en que hay que medir los efectos farmacológicos, desde las técnicas moleculares y químicas, pasando por los estudios animales *in vitro* e *in vivo* o los ensayos clínicos en voluntarios y pacientes, hasta la evaluación de los efectos en el ámbito socioeconómico.

distancia horizontal entre las dos curvas (v. fig. 7.3). Las pruebas de este tipo reciben el nombre de *pruebas de línea paralela;* el diseño mínimo es la prueba 2 + 2, para el que se emplean dos dosis de la sustancia estándar (S_1 y S_2) y dos de la sustancia desconocida (D_1 y D_2). Se escogen las dosis que deparen una respuesta que corresponda a la parte lineal de la curva semilogarítmica de dosis-respuesta y se administran repetidamente y en orden aleatorio, para obtener una medida inherente de la variabilidad del sistema experimental, que se puede usar para calcular los límites de confianza del resultado final mediante un análisis estadístico directo.

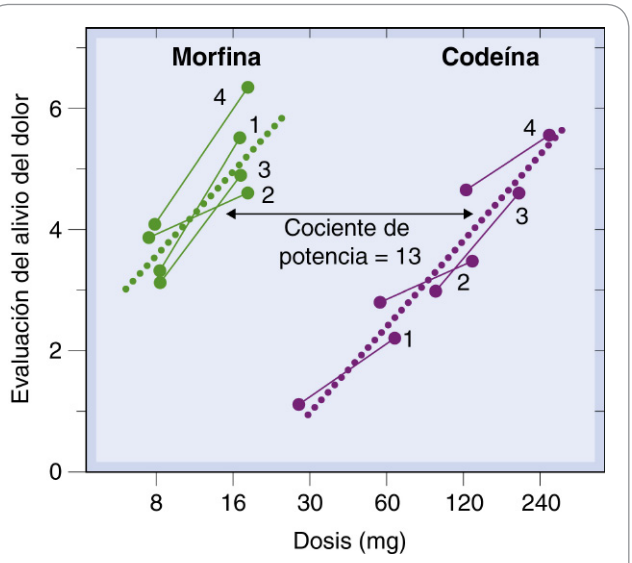


Fig. 7.4 Ensayo de morfina y codeína como analgésicos en seres humanos. Cada uno de los pacientes (numerados de 1 a 4) recibió en ocasiones sucesivas y en orden aleatorio cuatro tratamientos diferentes (dosis alta y baja de morfina, dosis alta y baja de codeína) en inyección intramuscular; seguidamente se valoró el alivio subjetivo del dolor en cada caso. Las líneas de regresión obtenidas indicaban que ambos fármacos presentaban un cociente de potencia aproximado de 13. *(Según Houde RW et al. 1965. In: Analgetics. Academic Press, New York.)*

En la figura 7.4 se presenta un ejemplo sencillo de experimento en el que se comparan dos analgésicos, morfina y codeína (v. capítulo 42) en seres humanos, basado en un diseño 2 + 2 modificado. Cada una de las cuatro dosis se administró en momentos diferentes a cada uno de los cuatro sujetos, en orden aleatorio y sin que el sujeto o el observador conocieran la dosis utilizada. Para evaluar el alivio subjetivo del dolor se utilizó un observador entrenado y los resultados demostraron que la morfina tenía una potencia 13 veces mayor que la de la codeína. Por supuesto, esto no demuestra su superioridad, sino simplemente que se precisa una dosis menor para ejercer el mismo efecto. No obstante, esa medición constituye un paso preliminar esencial para poder evaluar las propiedades terapéuticas relativas de ambos fármacos ya que para comparar otros factores, como los efectos secundarios, la duración de la acción, la tolerancia o la dependencia, hay que utilizar dosis con un efecto analgésico equiactivo.

Los problemas pueden surgir si las dos curvas semilogarítmicas de dosis-respuesta no son paralelas, o si las respuestas máximas difieren, algo que puede suceder cuando el mecanismo de acción de los dos fármacos es distinto o uno es un agonista parcial (v. capítulo 2). En este caso no es posible definir claramente las potencias relativas de S y D en términos de un cociente simple, y el investigador debe asumir que la comparación requiere medir más de un aspecto de la potencia.

MODELOS ANIMALES DE ENFERMEDAD

Se pueden citar muchos ejemplos en los que un modelo intuitivo muy simple permite predecir con bastante exactitud la eficacia terapéutica en los seres humanos. Los hurones encerrados en jaulas que se balancean responden al movimiento vomitando y se ha comprobado que los fármacos que alivian estos vómitos mitigan el mareo y otros tipos de náuseas en los seres humanos. Si se inyectan sustancias irritantes a ratas en las patas, estas se hinchan y se vuelven dolorosas; esta prueba permite predecir con gran exactitud la eficacia de los fármacos empleados para alivio sintomático en trastornos inflamatorios, como la artritis reumatoide en los seres humanos. Como se explica en otro capítulo de este libro, existen modelos animales para muchos trastornos importantes, tales como epilepsia,

diabetes, hipertensión arterial, úlcera gástrica, basados en los conocimientos disponibles acerca de su fisiología, y se han utilizado con excelentes resultados para desarrollar nuevos fármacos, aun cuando su capacidad predictiva de la eficacia terapéutica dista mucho de ser perfecta.[4]

Generalizando, se puede decir que un modelo animal debería reproducir idealmente la enfermedad humana en los siguientes aspectos:

1. Fenotipo fisiopatológico similar *(validez aparente).*
2. Etiología común *(validez de construcción).*
3. Respuesta semejante al tratamiento *(validez predictiva).*

En la práctica se encuentran innumerables dificultades, y los inconvenientes de los modelos animales son uno de los mayores obstáculos que bloquean el camino que va desde las ciencias médicas elementales a los avances terapéuticos. Entre las dificultades cabe citar las siguientes:

- Muchas enfermedades, especialmente en el campo de la psiquiatría, se caracterizan por una serie de fenómenos identificados en los seres humanos que son difíciles o imposibles de observar en los animales, lo que descarta la validez aparente. Por lo que sabemos, la manía y los delirios no tienen contrapartida en las ratas, ni podemos reconocer en estas nada parecido a una crisis de migraña o al autismo. De igual modo, las semejanzas fisiopatológicas no pueden aplicarse a entidades como la depresión ni los trastornos de ansiedad en los que no se ha identificado claramente ninguna patología cerebral.
- La «causa» de muchas enfermedades humanas es compleja o desconocida. En numerosos trastornos degenerativos (p. ej., enfermedad de Alzheimer, artrosis, enfermedad de Parkinson), necesitamos reproducir los factores precedentes (causales) en lugar de las manifestaciones posteriores (sintomáticas) de la enfermedad, aunque estas últimas constituyen la base de la mayoría de los modelos fisiológicos sencillos utilizados hasta ahora. El modelo de dolor inflamatorio arriba mencionado carece de validez de construcción para la artritis reumatoide, una enfermedad autoinmunitaria.
- Si se emplea la respuesta al tratamiento como prueba de validez predictiva, se corre el riesgo de pasar por alto aquellos fármacos que actúan mediante mecanismos nuevos, ya que se habrá seleccionado el modelo en función de su respuesta a fármacos ya conocidos. En el caso de la esquizofrenia (capítulo 46), por ejemplo, es evidente que resultan eficaces los antagonistas dopaminérgicos y muchos de los modelos utilizados están diseñados para detectar ese antagonismo dopaminérgico en el cerebro en vez de otros posibles mecanismos, alternativas que será necesario explorar si queremos descubrir fármacos con otras dianas.

MODELOS ANIMALES GENÉTICOS Y TRANSGÉNICOS

Actualmente se emplean cada vez con mayor frecuencia técnicas genéticas como complemento de los métodos fisiológicos y farmacológicos convencionales para el diseño de modelos de enfermedades.

Modelos animales

- Los modelos animales de enfermedades resultan muy útiles para poder investigar la patogenia y descubrir nuevos productos terapéuticos. Generalmente, los modelos animales solo reproducen de manera imperfecta determinados aspectos de los procesos patológicos humanos. Resultan especialmente problemáticos los modelos de trastornos psiquiátricos.
- Los animales transgénicos se obtienen introduciendo mutaciones en las células germinales de animales (normalmente ratones), lo que permite introducir nuevos genes *(«knock-in»)*, inactivar genes existentes *(«knock-out»)* o mutar genes en los animales de una colonia reproductora.
- Los animales transgénicos se utilizan mucho para desarrollar modelos de enfermedades para las investigaciones farmacológicas. Actualmente se utilizan ya muchos modelos de este tipo.
- La mutación inducida actúa durante todo el desarrollo y la vida del animal, pudiendo resultar letal. La técnica de la mutagénesis condicional constituye un avance que permite activar o inactivar el gen anormal en el momento que se desea.

Mediante reproducción selectiva se pueden obtener razas puras de animales con unas características que se parezcan mucho a determinadas enfermedades humanas. Entre los modelos genéticos de este tipo cabe citar las ratas con hipertensión arterial espontánea, los ratones con obesidad genética, los perros y ratones con propensión a la epilepsia, las ratas con una deficiencia en la secreción de hormona antidiurética y muchos otros ejemplos. En la mayoría de los casos no se han identificado los genes responsables.

▼El ratón obeso, procedente de una mutación espontánea en una unidad de cría de ratones, es uno de los modelos más ampliamente utilizados para el estudio de la obesidad y de la diabetes de tipo 2 (v. capítulo 31). El fenotipo resulta de la inactivación del gen de la *leptina,* y muestra una adecuada validez aparente (elevada ingesta de alimento, obesidad importante, deterioro de la regulación de la glucosa sanguínea y complicaciones vasculares, todas ellas características propias de la obesidad humana) y una buena validez predictiva (con una respuesta a la intervención farmacológica similar a la humana), pero una escasa validez de construcción, ya que los humanos obesos no presentan deficiencia de leptina.

La manipulación genética de la línea germinal para generar *animales transgénicos* (v. Rudolph y Moehler, 1999; Offermanns y Hein, 2004) tiene una importancia creciente como herramienta para desarrollar modelos animales que reproduzcan las enfermedades humanas, y así se espera poder predecir los efectos terapéuticos de los fármacos en las personas. Esta versátil tecnología, descrita por vez primera en 1980, tiene diversas aplicaciones, como por ejemplo:

- Inactivación de genes específicos o bien mutación a variantes patológicas.
- Introducción de nuevos genes (p. ej., humanos).
- Sobreexpresión de genes mediante la inserción de copias adicionales.
- Control de la expresión génica por el investigador.[5]

[4]Hay numerosos ejemplos de fármacos que han resultado muy eficaces en animales experimentales (p. ej., para reducir los daños cerebrales tras una isquemia cerebral), pero ineficaces en las personas (víctimas de accidentes cerebrovasculares). De igual forma, los estudios recientes sobre antagonistas de la sustancia P (capítulo 18) han demostrado su notable eficacia en pruebas de anestesia en animales experimentales, así como su falta de actividad en el ser humano. Nunca sabremos cuántos errores pueden haberse producido en el sentido opuesto, ya que esos fármacos no se probarán nunca en los seres humanos.

[5]Con la tecnología transgénica convencional, la anomalía genética se expresa durante el desarrollo embrionario y en algunas ocasiones provoca la muerte o anomalías congénitas graves. La *transgénesis condicional* (v. Ristevski, 2005) permite que el gen modificado permanezca sin expresarse hasta ser activado por la administración de un promotor químico (p. ej., **doxiciclina,** una tetraciclina, en el sistema condicional *Cre-Lox* más usado). Este abordaje evita las complicaciones causadas por las anomalías congénitas y la adaptación a largo plazo, y podrían hacer posible la elaboración de modelos más exactos de las enfermedades de adultos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

En la actualidad, casi todas las tecnologías transgénicas se pueden aplicar a los ratones, pero su utilización en otros mamíferos resulta notablemente más compleja. Otros vertebrados (p. ej., el pez cebra) e invertebrados *(Drosophila, Caenorhabditis elegans)* se utilizan cada vez con mayor frecuencia para el cribado de fármacos.

Como ejemplos de animales transgénicos cabe citar los ratones transgénicos que expresan cantidades excesivas de formas mutadas de la *proteína precursora del amiloide* o *presenilinas,* importantes en la patogenia de la enfermedad de Alzheimer (v. capítulo 40). Cuando tienen varios meses de edad, estos ratones desarrollan lesiones patológicas y cambios cognitivos semejantes a los de la enfermedad de Alzheimer y representan un modelo de gran utilidad con el que se pueden probar nuevos abordajes terapéuticos contra la enfermedad. Igualmente, se ha reproducido otro trastorno neurodegenerativo, la enfermedad de Parkinson (capítulo 40), en ratones transgénicos que expresan cantidades excesivas de *sinucleína,* una proteína identificada en las inclusiones cerebrales típicas de esta entidad. Los ratones transgénicos con mutaciones en genes supresores de tumores y oncogenes (v. capítulo 5) se utilizan frecuentemente como modelos del cáncer humano. Los ratones en los que se ha inactivado el gen que codifica un subtipo determinado de receptor de adenosina presentan anomalías cardiovasculares y alteraciones del comportamiento, como una mayor agresividad, una respuesta menor a estímulos nocivos y un aumento de la tensión arterial. Estos hallazgos ponen de manifiesto la relevancia fisiológica de este receptor, cuya función se desconocía hasta hace poco tiempo, y sugieren nuevas posibilidades de desarrollo de agonistas o antagonistas de estos receptores con fines terapéuticos (p. ej., para reducir una conducta agresiva o tratar la hipertensión arterial). Sin embargo, los modelos con ratones transgénicos pueden arrojar datos erróneos con relación a la enfermedad humana. Por ejemplo, cuando se reproduce en ratones la anomalía genética que causa la fibrosis quística (un trastorno fundamentalmente pulmonar en el ser humano) aparece una enfermedad que afecta principalmente al intestino.

ESTUDIOS FARMACOLÓGICOS EN HUMANOS

Los estudios en humanos pueden ser investigaciones farmacodinámicas o farmacocinéticas, o bien ensayos clínicos formalizados. Los métodos de registro no invasivos, como la *resonancia magnética funcional* destinada, por ejemplo, a la medición del flujo sanguíneo regional en el cerebro (como indicador de la actividad neuronal), y la *ecografía,* para medir el rendimiento cardíaco, han abierto en gran medida el campo de posibilidades. Los principios científicos que subyacen al trabajo experimental en humanos, diseñado, por ejemplo, para verificar si los mecanismos que utilizan otras especies son equiparables a los humanos, o para aprovechar la mayor capacidad de respuesta de una persona en comparación con la de una rata, son los mismos en humanos que en animales. No obstante, en este contexto resultan esenciales las cuestiones éticas y las referidas a la seguridad. Por ello, los comités éticos asociados a los centros de investigación médica controlan estrechamente el tipo de experimentos que pueden realizarse, sopesando no solo la problemática ética y de seguridad, sino también la importancia científica del estudio propuesto. En el otro extremo del espectro de la experimentación en humanos se sitúan los *ensayos clínicos* formalizados, que en ocasiones incluyen a miles de pacientes y que plantean como objetivo el dar respuesta a preguntas referidas a la eficacia y la seguridad de los nuevos fármacos.

ENSAYOS CLÍNICOS

Los ensayos clínicos son una forma de análisis biológico importante y altamente especializada, y están diseñados específicamente para medir la eficacia terapéutica y detectar los efectos adversos. La necesidad de recurrir a pacientes sometidos a tratamiento con propósitos experimentales plantea importantes consideraciones de tipo ético e impone numerosas limitaciones. En este apartado analizaremos algunos de los principios básicos de los ensayos clínicos. La función de tales ensayos en el proceso de desarrollo de un fármaco se describe en el capítulo 60.

Un ensayo clínico es un método para comparar objetivamente, mediante un estudio prospectivo, los resultados de dos o más procedimientos terapéuticos. Para los fármacos nuevos se lleva a cabo durante las fases II y III de desarrollo clínico (capítulo 60). Conviene saber que, hasta hace unos 50 años, la elección de los métodos de tratamiento se basaba en la impresión clínica y la experiencia personal, más que en pruebas objetivas.[6] Aunque muchos fármacos de eficacia incuestionable siguen utilizándose sin haber superado nunca un ensayo clínico controlado, en la actualidad se tiene que probar de este modo cualquier fármaco nuevo antes de que consiga la autorización para su uso clínico.[7]

Por otra parte, la **digital** (v. capítulo 21) se empleó durante 200 años como tratamiento de la insuficiencia cardíaca antes de que un ensayo controlado demostrara que tenía una utilidad muy limitada salvo en un subgrupo determinado de pacientes.

Hackshaw (2009) ofrece una introducción de los principios y la organización de ensayos clínicos. En un ensayo clínico se intenta comparar la respuesta de un grupo experimental de pacientes que reciben un tratamiento nuevo (A) con la de un grupo de control que recibe un tratamiento «estándar» preexistente (B). El tratamiento A puede ser un fármaco nuevo o una nueva combinación de fármacos existentes, así como cualquier otro tipo de intervención terapéutica, como una intervención quirúrgica, una dieta, fisioterapia, etc. La referencia con la que se compara (tratamiento B) puede ser un fármaco de uso corriente o (si no existe ningún tratamiento eficaz disponible en ese momento) un placebo o la ausencia total de tratamiento.

En los ensayos clínicos resulta crucial utilizar controles. No sirve de nada asegurar la eficacia terapéutica de un producto basándose, por ejemplo, en un informe en el que 16 de 20 pacientes tratados con el fármaco X han mejorado después de 2 semanas si no sabemos cómo habrían evolucionado otros 20 que no hubieran recibido tratamiento o hubieran seguido un tratamiento diferente. Normalmente los controles consisten en un grupo de pacientes independiente de los que reciben el tratamiento experimental, pero a veces se puede emplear un diseño cruzado en el que los mismos pacientes cambian del tratamiento

[6]Aunque no exclusivamente. James Lind llevó a cabo un ensayo controlado en 1753 con 12 marineros en el que demostró que las naranjas y los limones conferían protección contra el escorbuto. Sin embargo, tuvieron que pasar 40 años hasta que la Marina británica aceptara su recomendación y otro siglo hasta que lo hiciera la Marina norteamericana.

[7]En algunos círculos está de moda alegar que demostrar la eficacia de un tratamiento mediante un ensayo controlado va contra las doctrinas de la medicina «holística». Se trata de un punto de vista fundamentalmente anticientífico, ya que la ciencia solo puede avanzar generando predicciones a partir de hipótesis y sometiendo las predicciones a pruebas experimentales. Hasta ahora se ha evaluado un número muy pequeño de tratamientos farmacológicos «alternativos» o «complementarios», como la homeopatía, la aromaterapia, la acupuntura o la «detoxificación». A favor del método científico ha surgido el movimiento de la *medicina basada en la «evidencia» (MBE)* (v. Sackett et al., 1996), que define unos criterios muy estrictos para evaluar la eficacia terapéutica basados en ensayos clínicos controlados y aleatorios, y aboga por el escepticismo ante las doctrinas terapéuticas en las que no se ha demostrado tal eficacia terapéutica.

experimental al de control, o viceversa, y después se comparan los resultados. Para evitar sesgos en la asignación de los sujetos a los grupos experimental y de control es esencial distribuirlos aleatoriamente. Debido a ello, actualmente se considera que el *ensayo clínico controlado y aleatorizado* es el método esencial para poder evaluar la eficacia clínica de un fármaco nuevo.

La asignación aleatoria de los pacientes a determinados grupos de tratamiento (o a no tratamiento) plantea inevitablemente dudas éticas. No obstante, el motivo para realizar un ensayo clínico se basa en la duda existente sobre si el tratamiento sometido a prueba ofrece mayores beneficios que el tratamiento control. Todos aceptan el principio del consentimiento informado,[8] que establece que todos los pacientes deben recibir una explicación acerca de la naturaleza y los riesgos del ensayo aceptar su participación sabiendo que serán asignados al grupo experimental o de control de forma aleatoria y sin saberlo. La «Declaración de Helsinki», actualizada regularmente, fija las normas básicas ampliamente aceptadas sobre la investigación en seres humanos.

A diferencia de los bioanálisis comentados anteriormente, los ensayos clínicos no aportan normalmente información acerca de la potencia o la forma de la curva de dosis-respuesta; únicamente comparan la respuesta producida por dos o más regímenes terapéuticos estipulados. Las curvas de supervivencia proporcionan una medida de uso común. La figura 7.5 muestra los índices de supervivencia sin enfermedad en dos grupos de pacientes con cáncer de mama tratadas con quimioterapia convencional, con y sin adición de paclitaxel (v. capítulo 56). La divergencia de las curvas pone de manifiesto que el paclitaxel mejora de forma significativa la respuesta clínica. En ocasiones, se plantean interrogantes adicionales, tales como la incidencia y gravedad de los efectos secundarios, o si el tratamiento funciona mejor o peor en determinados tipos de pacientes, pero solo a costa de añadir complejidad y pacientes. El investigador debe decidir por anticipado qué dosis va a usar y con qué frecuencia ha de administrarla, y el ensayo solamente permitirá determinar si el régimen elegido funciona mejor o peor que el tratamiento control. A menos que se comparen dosis distintas, no se podrá concluir si aumentar o disminuir la dosis habría mejorado la respuesta. La pregunta esencial que un ensayo clínico plantea es, pues, más sencilla que la que se intenta dilucidar en la mayor parte de los bioanálisis convencionales. Sin embargo, la organización de estos ensayos clínicos, con controles que eviten los sesgos, es incomparablemente más complicada, prolongada en el tiempo y costosa que cualquier análisis de laboratorio. Los ensayos clínicos consumen buena parte del tiempo y los costes inherentes al desarrollo de un fármaco nuevo.

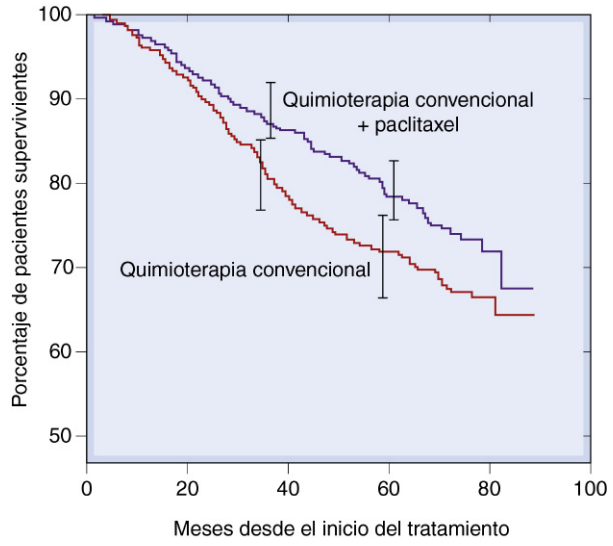


Fig. 7.5 Curvas de supervivencia sin enfermedad seguidas durante 8 años en grupos emparejados de pacientes con cáncer de mama tratadas con un régimen de quimioterapia estándar solo (629 pacientes) o con adición de paclitaxel (613 pacientes); se observa una significativa mejora (P= 0,006) con paclitaxel. Las barras de error representan intervalos de confianza del 95%. *(Modificado de Martin et al. 2008 J Natl Cancer Inst 100, 805-814.)*

EVITACIÓN DE LOS SESGOS

Existen dos métodos fundamentales para evitar sesgos en los ensayos clínicos:

1. La distribución aleatoria.
2. La técnica de doble ciego.

Cuando se comparan dos tratamientos, A y B, en un grupo de pacientes escogidos, la forma más sencilla de distribuirlos aleatoriamente consiste en asignar cada paciente a A o B dependiendo de una serie de números aleatorios. Un problema, especialmente si los grupos son reducidos, es que puede suceder que ambos grupos no queden igualados en características como la edad, el sexo o la gravedad de la enfermedad. El *muestreo aleatorio estratificado* evita este problema dividiendo a los individuos según su edad, sexo, gravedad u otras categorías; dentro de cada una se emplea la asignación aleatoria a A o B. Se pueden considerar de este modo dos o más características de la población estudiada, pero el número de estratos puede aumentar rápidamente y el proceso resulta contraproducente cuando el número de sujetos disminuye demasiado dentro de cada grupo. Además de evitar el error generado por el desequilibrio de los grupos asignados a A y B, la estratificación también permite extraer conclusiones más sofisticadas. Por ejemplo, se podría demostrar que B es mejor que A en un grupo determinado de pacientes, aunque no resulte significativamente mejor en términos generales.

Con la técnica de doble ciego, que significa que el sujeto y el investigador desconocen el tratamiento empleado durante el proceso de evaluación, se pretende limitar el sesgo subjetivo. Se ha demostrado hasta la saciedad que tanto los sujetos como los investigadores contribuyen, con toda su buena voluntad, al sesgo cuando conocen el tratamiento en cuestión y la técnica de doble ciego representa una protección importante. No obstante, no siempre puede utilizarse. No se puede disimular un régimen dietético, por ejemplo, e incluso en el caso de los fármacos los efectos farmacológicos pueden revelar al paciente lo que está tomando y predisponerle a responder en consonancia.[9] Sin embargo, en general, la técnica de doble ciego se usa siempre que sea posible, con

[8]Incluso esto puede ser motivo de controversia, ya que los pacientes inconscientes, con demencia o con problemas mentales no pueden otorgar ese consentimiento, aunque nadie se opondría a ensayos que pueden aportar un tratamiento mejor a estos pacientes tan necesitados. La realización de ensayos clínicos en niños resulta especialmente problemática, aunque es necesaria para que el tratamiento de las enfermedades pediátricas se base en un conjunto de evidencias semejante al considerado adecuado en los adultos. Existen muchos ejemplos que demuestran que los niños responden al tratamiento de manera diferente a los adultos, y cada vez es mayor la presión ejercida sobre las compañías farmacéuticas para que realicen ensayos clínicos en la población pediátrica, a pesar de las dificultades que entraña la realización de estos estudios. Estas mismas inquietudes son extensibles a los ensayos clínicos en ancianos.

[9]No es fácil establecer la diferencia entre una respuesta farmacológica verdadera y un efecto clínico beneficioso producido por el conocimiento (basado en los efectos farmacológicos que ejerce el producto) de que se está administrando un fármaco activo y no cabe esperar que un simple ensayo clínico resuelva un dilema semántico tan sutil.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

las debidas precauciones para disimular factores tales como el sabor o el aspecto de los dos fármacos.[10]

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Por razones éticas y económicas, en un ensayo debe participar el menor número posible de sujetos y se ha dedicado mucho trabajo estadístico al problema de decidir cuántos individuos se necesitan para obtener un resultado útil. Los resultados de un ensayo no pueden ser concluyentes, ya que se basan en una muestra de pacientes y siempre existe la posibilidad de que no sea representativa de la población de la que procede. Se pueden extraer dos tipos de conclusiones erróneas: *errores de tipo I* y *II*. Aparece un error de tipo I cuando se observa una diferencia entre A y B que no existe en la realidad (falso positivo) y uno de tipo II cuando no se aprecian diferencias entre A y B que realmente existen (falso negativo). Uno de los factores fundamentales de los que depende el tamaño de la muestra es el grado de certidumbre que persigue el investigador para evitar ambos tipos de error. La probabilidad de incurrir en un error de tipo I se expresa como la *significación* del resultado. Cuando se afirma que A y B son diferentes al nivel de significación $P < 0{,}05$, quiere decir que la probabilidad de obtener un resultado falso positivo (es decir, de incurrir en un error de tipo I) es inferior a 1 entre 20. En la mayoría de los casos, se considera que este nivel de significación es una base aceptable para poder extraer conclusiones.

Se denomina *potencia* del ensayo a la probabilidad de evitar un error de tipo II (es decir, de no detectar una diferencia real entre A y B). Tendemos a considerar los errores de tipo II con más indulgencia que los de tipo I y los ensayos suelen diseñarse con una potencia de 0,8-0,9. Para incrementar la significación y la potencia de un ensayo se necesitan más pacientes. Un segundo factor del que depende el tamaño de la muestra necesaria es la magnitud de las diferencias entre A y B que se consideran clínicamente significativas. Por ejemplo, para detectar que un tratamiento determinado reduce la mortalidad de una enfermedad en un 10% como mínimo, digamos del 50% (en el grupo de control) al 40% (en el grupo tratado), necesitaríamos 850 individuos, suponiendo que se quiere alcanzar un nivel de significación $P < 0{,}05$ y una potencia de 0,9. Si nos conformáramos solo con detectar una reducción del 20% (y muy probablemente pasaríamos por alto una reducción del 10%), solo se precisarían 210 sujetos. En nuestro ejemplo, desechar una reducción de la mortalidad de 10 puntos podría conllevar el rechazo de un tratamiento que salvaría las vidas de 100 pacientes por cada 1.000 tratados: un error demasiado grave desde el punto de vista de la sociedad. Este ejemplo tan sencillo pone de manifiesto la necesidad de evaluar los efectos clínicos beneficiosos (a menudo difíciles de cuantificar) junto con las consideraciones estadísticas (que son bastante claras) a la hora de planificar los ensayos clínicos.

▼ Un estudio puede obtener un resultado significativo antes de reclutar el número deseado de pacientes, por lo que se suelen llevar a cabo análisis provisionales (por grupos independientes, para que los investigadores del ensayo desconozcan estos resultados) a intervalos. El ensayo puede finalizar cuando este análisis arroje un resultado concluyente o bien indique que es poco probable que la continuación del estudio dé lugar a resultados concluyentes, lo que comporta una reducción del número de sujetos evaluados. En uno de estos ensayos clínicos a gran escala (Beta-blocker Heart Attack Trial Research Group, 1982) sobre la utilidad del tratamiento prolongado con el β-bloqueante **propranolol** (capítulo 14) tras un infarto de miocardio, los resultados provisionales demostraron que reducía significativamente la mortalidad, lo que llevó a los investigadores a concluir prematuramente el ensayo. En otro, el Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST; Echt et al., 1991), el estudio se suspendió porque el grupo con tratamiento, contrariamente a lo que cabría esperar, mostró una mayor mortalidad en comparación con el placebo.

Recientemente, se ha concretado una tendencia a realizar ensayos de grandes dimensiones, de manera que se permitan diferentes protocolos de tratamiento en diferentes grupos de pacientes y la consiguiente comparación. Un ejemplo de ello es el ensayo ALLHAT desarrollado con varios antihipertensivos e hipolipidemiantes, a fin de mejorar los resultados de los tratamientos de las enfermedades cardiovasculares (v. capítulo 22). Se desarrolló entre 1994 y 2002, costó 130 millones de dólares y en él intervinieron 42.000 pacientes de 623 centros sanitarios, con todo un ejército de coordinadores y directivos encargados de gestionarlo. Una de las diversas conclusiones de alcance a la que se llegó con este ensayo fue que un diurético barato y de uso habitual desde hace más de 50 años resultaba más eficaz que otros fármacos antihipertensivos más modernos y costosos.[11]

CRITERIOS DE VALORACIÓN CLÍNICA

La valoración de los resultados clínicos puede ser bastante complicada y cada vez lo es más conforme aumenta la preocupación de la sociedad con respecto a la evaluación de la eficacia de las intervenciones terapéuticas en cuanto a mejoría de la esperanza y la calidad de vida y efectos beneficiosos sociales y económicos. Se han propuesto e investigado diversas escalas para evaluar «la calidad de vida relacionada con la salud» (v. Walley y Haycocks, 1997) y cada vez se tiende más a combinar este parámetro con las mediciones de la esperanza de vida para poder evaluar los «años de vida ajustados por la calidad» (QALY) como medida global de la eficacia terapéutica. Con este sistema se intenta combinar el tiempo de supervivencia y el alivio del sufrimiento en una evaluación de los efectos beneficiosos globales.[12] A la hora de planificar un ensayo clínico hay que decidir de antemano el objetivo del mismo y definir los criterios de valoración pertinentes.

La medición del beneficio a largo plazo para los pacientes puede llevar años, de modo que a menudo se emplean efectos clínicos objetivos, por ejemplo, reducción de la presión arterial, mejora de la conductancia de las vías respiratorias o variación en el recuento de leucocitos, como medidas de resultado del estudio. Estas *variables subrogadas* reflejan cambios fisiopatológicos que el paciente probablemente desconoce. En muchos casos, esos cambios se correlacionan bien con el resultado clínico en la medida que este afecta al paciente, pero no siempre. En el estudio CAST (v. anteriormente), se encontró que los fármacos antiarrítmicos suprimían ciertas arritmias ventriculares (variable subrogada), pero *aumentaban* las muertes súbitas cardíacas, de modo que las agencias reguladoras hacen bien siendo muy cautelosas a la hora de aceptar criterios basados en variables subrogadas como medidas de beneficio clínico real para el paciente.

[10] El mantenimiento de la técnica de ciego puede resultar problemático. En un intento de determinar si la **melatonina** es eficaz para contrarrestar los efectos del *jet lag*, un farmacólogo seleccionó a un grupo de colegas de profesión que asistían a un congreso en Australia y les proporcionó cápsulas de melatonina sin etiquetar o placebo, además de un cuestionario sobre el *jet lag* que debían rellenar a su llegada. Muchos de ellos (incluidos uno de los autores de la presente obra), contando con medios analíticos de primera mano, abrieron las cápsulas y las tiraron a la basura cuando contenían placebo. A fin de cuentas, los farmacólogos solo son humanos.

[11] Aunque no ha tenido gran efecto hasta la fecha en los hábitos de prescripción, dada la influencia de los laboratorios que fabrican estos medicamentos.

[12] Como se puede imaginar, para evaluar la duración y la calidad de vida hay que abordar aspectos que muchos prefieren evitar. No obstante, no sucede lo mismo con los economistas. Enfocan este problema planteando preguntas como: «¿Cuántos años estaría dispuesto a sacrificar para vivir el resto de su vida sin la discapacidad que sufre actualmente?». O todavía peor: «Si pudiera apostar por vivir sin esa discapacidad durante lo que previsiblemente le queda de vida, o (si usted pierde la apuesta) morir inmediatamente, ¿qué porcentaje aceptaría?». Imagínese que su médico le pregunta algo parecido. «Pero si yo solo quería algo para mi dolor de garganta», protestaría usted con tímidamente.

PLACEBOS

▼Un placebo es un medicamento simulado que no contiene ingredientes activos (o, también, una intervención quirúrgica, una dieta o cualquier otro tipo de tratamiento simulado), aunque el paciente cree que es (o podría ser, en el contexto de un ensayo controlado) el verdadero. Generalmente se considera que el «efecto placebo» (v. revisión de Enck et al., 2013) es una respuesta terapéutica muy poderosa,[13] que produce efectos beneficiosos significativos hasta en un tercio de los pacientes. Aunque en muchos ensayos clínicos se incluye un grupo placebo que experimenta una mejoría, solo en una minoría de los mismos se ha comparado este grupo con controles no tratados. En una revisión reciente de estos resultados experimentales (Hróbjartsson y Grøtsche, 2001) se ha comprobado (controvertidamente) que el efecto placebo es frecuentemente insignificante, excepto en el caso del alivio del dolor, en que el efecto es pequeño pero significativo. Los autores llegaban a la conclusión de que la fe popular en la fuerza del efecto placebo es injustificada, y probablemente refleja en parte tanto la tendencia de muchos síntomas a mejorar espontáneamente, como el sesgo debido a los pacientes que desean complacer a sus médicos. Por consiguiente, la cuestión ética de usar placebos como tratamiento, que ha sido objeto de un gran debate público, puede tener menos importancia de la que se le ha atribuido. Tampoco debemos subestimar los riesgos del tratamiento con placebos, ya que pueden retrasar el uso de fármacos activos. Además, la posibilidad inevitable de una decepción[14] puede minar la confianza de los pacientes en la integridad de los médicos, e incluso puede surgir un estado de «dependencia del tratamiento» en personas que no están enfermas, ya que no es posible determinar si un paciente sigue «necesitando» el placebo.

METAANÁLISIS

▼Mediante técnicas estadísticas es posible combinar datos obtenidos en distintos ensayos independientes (siempre que todos ellos hayan utilizado un diseño con distribución aleatoria) para conseguir una mayor significación y potencia. Este método, conocido como metaanálisis o análisis de revisión, resulta muy útil para extraer conclusiones basándose en distintos ensayos publicados, algunos de los cuales sostienen la superioridad del tratamiento estudiado sobre los controles, mientras que otros no. Como método objetivo, es claramente superior a la técnica de «elija lo que más le guste» que utiliza la mayoría de las personas cuando se enfrenta a datos contradictorios. No obstante, presenta algunos inconvenientes (v. Naylor, 1997), siendo el más importante el «sesgo de publicación», ya que los estudios con resultados negativos tienen menos probabilidades de ser publicados que los estudios con resultados positivos, en parte porque se consideran menos interesantes o, un motivo más grave, porque la publicación sería perjudicial para el negocio de la compañía farmacéutica que realizó el ensayo.[15] Otro problema es el recuento doble, debido a la incorporación de los mismos datos en más de un informe del estudio.

La bibliografía de ensayos clínicos publicados contiene muchos ensayos mal diseñados y nada fiables. La Cochrane Collaboration (www.cochrane.org) filtra minuciosamente la bibliografía y genera *revisiones sistemáticas* que recopilan y combinan datos solo de aquellos estudios (de fármacos u otras medidas terapéuticas) que cumplen unos criterios de calidad estrictos. Existen unos 5.000 resúmenes de referencia de ese tipo, que constituyen la evaluación más fiable de datos de ensayos clínicos sobre un gran grupo de fármacos.

[13]Su contrario, el *efecto nocebo,* describe los efectos adversos registrados con los fármacos ficticios.

[14]Curiosamente, es posible que el engaño ni siquiera sea necesario. Kaptchuk et al. (2010) encontraron que los síntomas de síndrome del intestino irritable mejoraban ligeramente más en pacientes que recibían comprimidos inactivos de azúcar, así descritos por el médico, que en los pacientes sin comprimidos. No obstante, el efecto era pequeño, y se había alentado a los pacientes a pensar que los comprimidos podrían influir en los «procesos de curación mente-cuerpo».

[15]Actualmente existen medidas destinadas a asegurar que todos los ensayos clínicos queden registrados y sus resultados sean publicados, de modo que este problema debería desaparecer.

Ensayos clínicos

- Un ensayo clínico es un tipo especial de bioanálisis que se realiza para comparar la eficacia clínica de un fármaco o un tratamiento nuevo con la de un fármaco o un tratamiento (o un placebo) ya conocido.
- Para simplificar, lo que se busca es comparar directamente el tratamiento desconocido (A) con uno de referencia (B) a un solo nivel de dosis. El resultado puede ser: «B mejor que A», «B peor que A» o «no se detectan diferencias». Se compara la eficacia, no la potencia.
- Para evitar sesgos, los ensayos clínicos deben ser:
  - *Controlados* (comparación de A con B, en lugar de estudiar solo A).
  - *Aleatorizados* (distribución al azar de los sujetos entre A y B).
  - *Doble ciego* (ni el sujeto ni el investigador saben si se está usando A o B).
- Pueden aparecer errores de tipo I (concluir que A es mejor que B cuando la diferencia se debe realmente al azar) y de tipo II (concluir que A no es mejor que B y existir una diferencia real que no se ha detectado); la probabilidad de ambos disminuye cuando aumenta el tamaño de la muestra y el número de criterios valorados.
- Se puede emplear el análisis provisional de los datos, efectuado por investigadores independientes, para justificar la interrupción prematura de un ensayo cuando los datos sean concluyentes o sea poco probable la obtención de un resultado claro.
- Todos los estudios realizados en el ser humano han de ser autorizados por un comité independiente de ética.
- Los ensayos clínicos requieren una planificación y una ejecución muy cuidadosas, e inevitablemente son muy caros.
- Los parámetros clínicos valorados pueden consistir en:
  - Mediciones fisiológicas (p. ej., presión arterial, pruebas de función hepática, función respiratoria).
  - Valoraciones subjetivas (p. ej., alivio del dolor).
  - Resultados a largo plazo (p. ej., supervivencia o tiempo sin recidivas).
  - Evaluación de la *«calidad de vida»* global.
  - *«Años de vida ajustados por la calidad»* (QALY), que combinan la supervivencia con la calidad de vida.
- El metaanálisis es una técnica estadística que se emplea para combinar los datos de varios ensayos independientes.

EQUILIBRIO ENTRE RIESGOS Y EFECTOS BENEFICIOSOS

ÍNDICE TERAPÉUTICO

▼El concepto de índice terapéutico pretende ofrecer una medida del margen de seguridad de un fármaco a partir de la relación entre la dosis eficaz y la dosis tóxica:

$$\text{Índice terapéutico} = DL_{50} / DE_{50}$$

donde DL_{50} es la dosis que resulta letal para el 50% de la población y DE_{50} es la dosis que resulta «eficaz» para el 50%. Obviamente, solo puede medirse en animales y no resulta útil para valorar la seguridad de un fármaco en su uso clínico por diversas razones:

- La DL_{50} no refleja la incidencia de los efectos adversos en un el ámbito terapéutico.[16]

[16]Irónicamente, la **talidomida** –tal vez el fármaco más perjudicial que se ha comercializado nunca– fue promocionada sobre la base de su índice terapéutico excepcionalmente alto (es decir, inducía la muerte en ratas solo en dosis extremadamente elevadas).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

- La DE_{50} depende del criterio de valoración de la eficacia que se use. Por ejemplo, la DE_{50} del **ácido acetilsalicílico** utilizado para una cefalea leve es muy inferior a la del mismo producto usado como antirreumático.
- Eficacia y toxicidad están sujetas a variaciones individuales. Las diferencias individuales en la dosis efectiva o tóxica de un fármaco hacen que sea intrínsecamente menos predecible, y por tanto menos seguro, aunque esto no queda reflejado en el índice terapéutico.

OTRAS MEDIDAS DE LOS RIESGOS Y LOS EFECTOS BENEFICIOSOS

▼Se ha prestado mucha atención a otros métodos alternativos para cuantificar los riesgos y los efectos beneficiosos de los fármacos en uso clínico. Uno de los más utilizados consiste en determinar, a partir de los datos de los ensayos clínicos, la proporción de pacientes tratados y controles que experimentarán: a) unos efectos clínicos beneficiosos definidos (p. ej., supervivencia superior a 2 años, alivio del dolor a un determinado nivel predeterminado, reducción del deterioro cognitivo a una cantidad determinada), y b) efectos adversos de una magnitud determinada. Este cálculo de las proporciones de pacientes que experimentan reacciones beneficiosas o perjudiciales puede expresarse como el *número de pacientes que es necesario tratar* (NNT, es decir, el número de pacientes que hay que tratar para que uno manifieste el efecto buscado, ya sea beneficioso o perjudicial). Por ejemplo, en un estudio reciente sobre el alivio del dolor con antidepresivos comparados con un placebo, los resultados fueron: para un efecto beneficioso (un grado definido de alivio del dolor), NNT = 3; para acontecimientos adversos leves, NNT = 3; para acontecimientos adversos graves, NNT = 22. Por consiguiente, de 100 pacientes tratados con el fármaco, un promedio de 33 experimentarán un alivio del dolor, 33 presentarán acontecimientos adversos leves y en 4 o 5 aparecerán acontecimientos adversos graves; esta información ayuda a la hora de escoger entre las opciones terapéuticas. Este tipo de análisis tiene la ventaja de que permite tener en cuenta la gravedad de la enfermedad subyacente a la hora de cuantificar los efectos beneficiosos. Por ejemplo, si el fármaco A reduce la mortalidad de una enfermedad frecuentemente letal (reduciéndola, digamos, del 50 al 25%), el NNT para salvar una vida es 4; si el fármaco B reduce la mortalidad de una enfermedad raras veces letal a la mitad (digamos, del 5 al 2,5%), el NNT para salvar una vida es 40. Al margen de otras consideraciones, el fármaco A es de mayor utilidad que el B, aun cuando ambos disminuyan la mortalidad a la mitad. Por otra parte, el médico debe saber que para salvar una vida con el fármaco B, 40 pacientes deben exponerse al riesgo de sufrir acontecimientos adversos, mientras que para salvar una vida con A solo hay que exponer a cuatro.

Determinación de los riesgos y los efectos beneficiosos



- El *índice terapéutico* (dosis letal para el 50% de la población dividida por la dosis eficaz para el 50%) es una medida muy tosca de la seguridad del uso de un fármaco. Sus limitaciones son:
  - Se basa en datos de toxicidad en animales, que pueden no reflejar importantes formas de toxicidad o reacciones adversas clínicamente importantes.
  - No tiene en cuenta las reacciones tóxicas idiosincrásicas.
- Se están empezando a usar medidas más sofisticadas de análisis de los riesgos-efectos beneficiosos del aplicación clínica de los fármacos, como el principio del *número de pacientes que es necesario tratar* (NNT).

BIBLIOGRAFÍA Y LECTURAS RECOMENDADAS

Bibliografía general

Colquhoun, D., 1971. Lectures on Biostatistics. Oxford University Press, Oxford. (*Standard textbook*)

Kirkwood, B.R., Sterne, J.A.C., 2003. Medical Statistics, second ed Blackwell, Malden. (*Clear introductory textbook covering statistical principles and methods*)

Walley, T., Haycocks, A., 1997. Pharmacoeconomics: basic concepts and terminology. Br. J. Clin. Pharmacol. 43, 343-348. (*Useful introduction to analytical principles that are becoming increasingly important for therapeutic policy makers*)

Yanagisawa, M., Kurihara, H., Kimura, S., et al.,1988. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. Nature 332, 411-415. (*The first paper describing endothelin – a remarkably full characterisation of an important new mediator*)

Métodos moleculares

Lohse, M.J., Nuber, S., Hoffmann, C., 2012. Fluorescence/bioluminescence resonance energy transfer techniques to study G protein-coupled receptor activation and signaling. Pharmacol. Rev. 64, 299-336. (*Review of modern fluorescence-based methods for studying GPCR function*)

Nygaard, R., Zou, Y., Dror, R.O., et al.,2013. The dynamic process of β(2)-adrenergic receptor activation. Cell 152 (3), 532-542. (*Review demonstrating the use of modern spectroscopic techniques to measure the effects of ligands on receptor conformation*)

Modelos animales

Offermanns, S., Hein, L. (Eds.), 2004. Transgenic models in pharmacology. Handb. Exp. Pharmacol. 159. (*A comprehensive series of review articles describing transgenic mouse models used to study different pharmacological mechanisms and disease states*)

Ristevski, S., 2005. Making better transgenic models: conditional, temporal, and spatial approaches. Mol. Biotechnol. 29, 153-164. *(Description of methods for controlling transgene expression)*

Rudolph, U., Moehler, H., 1999. Genetically modified animals in pharmacological research: future trends. Eur. J. Pharmacol. 375, 327-337. *(Good review of uses of transgenic animals in pharmacological research, including application to disease models)*

Ensayos clínicos

Beta-blocker Heart Attack Trial Research Group, 1982. A randomised trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. 1. Mortality results. JAMA 247, 1707-1714. (*A trial that was terminated early when clear evidence of benefit emerged*)

Echt, D.S., Liebson, P.R., Mitchell, L.B., et al.,1991. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. N. Engl. J. Med. 324, 781-788. (*Important trial showing that antiarrhythmic drugs, which were expected to reduce sudden deaths after a heart attack, have the opposite effect*)

Enck, P., Bigel, U., Schedlowski, M., Rief, W., 2013. The placebo response in medicine: minimize, maximize or personalize? Nat. Rev. Drug Discov. 12, 191-204. (*Comprehensive review of a slippery phenomenon*)

Hackshaw, A., 2009. A Concise Guide to Clinical Trials. Wiley Blackwell. (*Short introductory textbook*)

Hróbjartsson, A., Gøtzsche, P.C., 2001. Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment. N. Engl. J. Med. 344, 1594-1601. *(An important meta-analysis of clinical trial data, which shows, contrary to common belief, that placebos in general have no significant effect on clinical outcome, except – to a small degree – in pain relief trials. Confirmed in an extended analysis: J. Int. Med. 2004, 256, 91-100).*

Kaptchuk, T.J., Friedlander, E., Kelley, J.M., Sanchez, M.N., Kokkotou, E., et al.,2010. Placebos without deception: A randomized controlled trial in irritable bowel syndrome. PLoS ONE 5 (12), e15591. (*Study showing that placebo pills have a significant effect even if the patient knows that they contain no active ingredient*)

Naylor, C.D., 1997. Meta-analysis and the meta-epidemiology of clinical research. Br. Med. J. 315, 617-619. (*Thoughtful review on the strengths and weaknesses of meta-analysis*)

Sackett, D.L., Rosenburg, W.M.C., Muir-Gray, J.A., et al.,1996. Evidence-based medicine: what it is and what it isn't. Br. Med. J. 312, 71-72. (*Balanced account of the value of evidence-based medicine – an important recent trend in medical thinking*)

Absorción y distribución de los fármacos

8

RESUMEN

Los procesos físicos de difusión, penetración de membranas, unión a las proteínas plasmáticas y partición entre tejidos grasos y otros tejidos constituyen la base de la absorción y la distribución de los fármacos. En este capítulo se describen dichos procesos y se da una cobertura más específica al proceso de absorción de los fármacos y a los aspectos prácticos relacionados con ella en lo que respecta a las vías de administración y a la distribución de los fármacos en los compartimentos corporales. Describiremos las interacciones farmacológicas debidas a la alteración de la absorción o distribución de un fármaco causada por otro. También se incluye una breve sección final sobre los sistemas especiales de aplicación de fármacos, diseñados para que el fármaco sea liberado de forma eficaz y selectiva en sus lugares de acción.

INTRODUCCIÓN

El itinerario de un fármaco por el organismo se divide en cuatro fases, que pueden identificarse mediante el acrónimo «ADME»,

- **A**bsorción desde el punto de administración.
- **D**istribución en el cuerpo.
- **M**etabolismo.
- **E**xcreción.

En este capítulo abordaremos los aspectos generales de la absorción y distribución de los fármacos, junto con las vías de administración. La absorción y distribución de los anestésicos generales inhalados (un caso especial) se describen en el capítulo 41. El metabolismo y la excreción se tratan en el capítulo 9. Comenzamos con la descripción de los procesos físicos implicados.

PROCESOS FÍSICOS IMPLICADOS EN LA DISPONIBILIDAD DEL FÁRMACO

Las moléculas de fármaco se mueven por el organismo de dos maneras:

- Por transporte a través de un volumen que fluye (es decir, por la corriente circulatoria, linfática o líquido cefalorraquídeo).
- Por difusión (molécula a molécula, en distancias cortas).

La naturaleza química de un fármaco no influye para nada en su transporte por flujo. El aparato cardiovascular constituye un sistema rápido de distribución de este tipo de transporte a grandes distancias. Por otro lado, las características de difusión varían considerablemente entre los distintos fármacos. En concreto, la liposolubilidad influye notablemente en la capacidad para atravesar barreras de difusión hidrófobas. La difusión acuosa interviene también en el mecanismo general de transporte farmacológico, ya que este proceso es responsable de que las moléculas de fármacos se aproximen o alejen de las barreras no acuosas. La velocidad de difusión de una sustancia depende sobre todo de su tamaño molecular. El *coeficiente de difusión* es inversamente proporcional a la raíz cuadrada del peso molecular; por consiguiente, aunque las moléculas grandes difunden más lentamente que las pequeñas, la variación en función del peso molecular no es muy pronunciada. Muchos fármacos tienen un peso molecular que oscila entre 200 y 1.000 Da y las variaciones en la difusión acuosa ejercen solo un efecto muy pequeño sobre su comportamiento farmacocinético global. En la mayoría de los casos, podemos considerar que el organismo está formado por una serie de compartimentos homogéneos e interconectados, en cada uno de los cuales los fármacos tienen una concentración uniforme. Del movimiento *entre* estos compartimentos (que generalmente supone el paso de barreras de difusión no acuosas) depende la distribución y la permanencia de un fármaco en el organismo tras su administración. En el capítulo 9 se analizan los movimientos farmacológicos con la ayuda de un modelo de compartimentación muy simple.

MOVIMIENTO DE LAS MOLÉCULAS FARMACOLÓGICAS A TRAVÉS DE LAS BARRERAS CELULARES

Las membranas celulares forman las barreras entre los compartimentos acuosos del organismo. Una única capa membranosa separa los compartimentos intra- y extracelular. Una barrera epitelial, como la mucosa gastrointestinal o el túbulo renal, está constituida por una capa de células fuertemente unidas entre sí, de modo que las moléculas deben atravesar al menos dos membranas celulares (interna y externa) para pasar de un lado al otro. La organización anatómica y la permeabilidad del endotelio vascular (capa de células que separa el compartimento intravascular del extravascular) varían según el tejido. Los resquicios entre las células endoteliales están rellenos de una matriz proteica laxa que actúa como un filtro, reteniendo las moléculas grandes y dejando pasar las de menor tamaño. El límite entre los tamaños moleculares no está definido claramente: el agua difunde rápidamente, mientras que la transferencia de las moléculas de 80.000-100.000 Da es muy lenta. En algunos órganos (especialmente el sistema nervioso central [SNC] y la placenta) existen uniones muy estrechas entre las células y el endotelio está rodeado por una capa impermeable de células periendoteliales *(pericitos)*. Estas características impiden que ciertas moléculas potencialmente nocivas lleguen al encéfalo o al feto, y tienen consecuencias importantes para la distribución y las acciones del fármaco.[1]

En otros órganos (como el hígado y el bazo) el endotelio es discontinuo y permite el tránsito libre entre las células. En el hígado, los hepatocitos forman la barrera entre los compartimentos intra- y extravascular y cumplen varias de las funciones de las células endoteliales. En las glándulas endocrinas existe un endotelio fenestrado, que hace que las hormonas u otras

[1]Esto se ilustra por diferencias entre cepas y especies. Por ejemplo, los perros de raza collie carecen del gen de multirresistencia a fármacos *(mdr1)* y de una glucoproteína P que contribuye de forma importante a la barrera hematoencefálica, lo que tiene consecuencias en medicina veterinaria, porque la **ivermectina** (un fármaco antihelmíntico; capítulo 55) resulta muy neurotóxico en las muchas razas derivadas de los collie.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

moléculas entren o salgan fácilmente de la circulación sanguínea a través de los poros del endotelio. La formación del endotelio fenestrado está controlada por un factor de crecimiento del endotelio vascular de origen endocrino (apodado EG-VEGF) específico. Las células endoteliales que revisten las vénulas poscapilares poseen funciones especializadas en relación con la migración leucocítica y la inflamación; la sofisticación de la unión intercelular queda de manifiesto por el hecho de que los leucocitos pueden migrar sin que se produzcan fugas detectables de agua o iones de pequeño tamaño (v. capítulo 16).

Las moléculas pequeñas pueden atravesar las membranas celulares por cuatro mecanismos fundamentales (fig. 8.1):

- Difusión directa a través del lípido.
- Combinación con un *transportador de soluto* (TS) u otro transportador de membrana.
- Difusión a través de poros acuosos que atraviesan el lípido y que están formados por proteínas especiales *(acuaporinas)*.
- *Pinocitosis.*

De estas vías, la difusión a través de los lípidos y el transporte mediado por proteínas transportadoras tienen una importancia esencial en los mecanismos farmacocinéticos.

▼La difusión a través de las acuaporinas (glucoproteínas membranosas que pueden bloquearse con reactivos mercuriales como el sulfonato de *para*-cloromercurobenceno) probablemente es relevante en la transferencia de gases como el anhídrido carbónico, pero los poros son de un tamaño demasiado pequeño (aproximadamente 0,4 nm) para permitir el paso de la mayoría de las moléculas (que suelen tener más de 1 nm de diámetro). Por consiguiente, la distribución farmacológica no se ve muy afectada en los pacientes con trastornos genéticos que alteran las acuaporinas. La pinocitosis consiste en una invaginación de parte de la membrana celular y el atrapamiento dentro de la célula de una pequeña vesícula que contiene elementos extracelulares. A continuación, el contenido vesicular puede liberarse al interior de la célula o expulsarse por el lado opuesto. Parece que este mecanismo es importante para el transporte de algunas macromoléculas (como la **insulina,** que atraviesa la barrera hematoencefálica por este proceso), pero no para las moléculas pequeñas.

DIFUSIÓN A TRAVÉS DE LOS LÍPIDOS

Las sustancias no polares (en las que los electrones se distribuyen uniformemente) se disuelven libremente en los lípidos de membrana y, por tanto, atraviesan con facilidad las membranas celulares por difusión. El número de moléculas que atraviesan la membrana por unidad de superficie y por unidad de tiempo depende del *coeficiente de permeabilidad, P,* y de la diferencia de concentración a través de la membrana. El número y la movilidad de las moléculas que atraviesan la membrana deben ser bastante elevados para que se produzca una transferencia rápida. En consecuencia, son dos los factores fisicoquímicos que contribuyen a *P:* la *solubilidad* en la membrana (que se puede expresar como un coeficiente de reparto para la sustancia que se distribuye entre la fase de la membrana y el entorno acuoso) y la *difusividad,* que mide la movilidad de las moléculas en el seno del lípido y se expresa como un coeficiente de difusión. El coeficiente de difusión varía solo ligeramente entre los fármacos convencionales, como mencionamos anteriormente (los biofármacos macromoleculares –v. capítulo 59– son una excepción), de modo que el determinante más importante de la permeabilidad de la membrana para los fármacos convencionales de bajo peso molecular es el coeficiente de reparto (fig. 8.2). Conociendo la liposolubilidad de un fármaco, es posible predecir muchas de sus características farmacocinéticas, como la velocidad de absorción intestinal, la penetración en distintos tejidos y la cuantía de la eliminación renal.

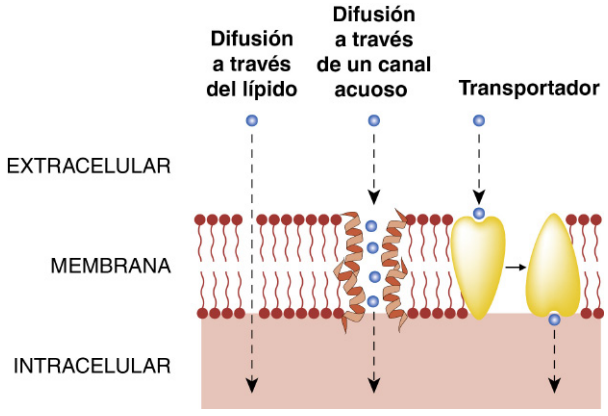


Fig. 8.1 Vías por las que los solutos pueden atravesar las membranas celulares. (Las moléculas pueden atravesar también las barreras celulares por pinocitosis.)

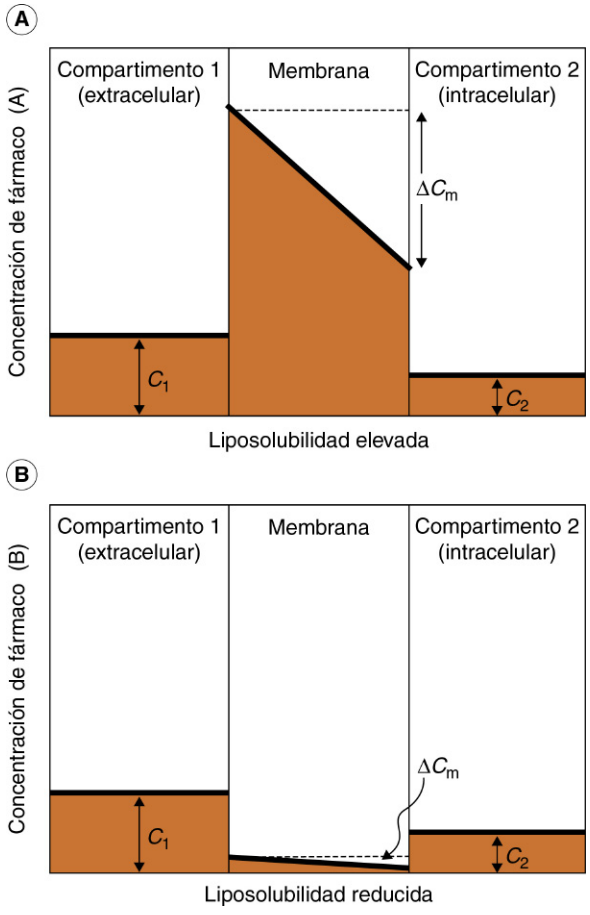


Fig. 8.2 La importancia de la liposolubilidad en el paso a través de las membranas. Las figuras [**A**] y [**B**] representan el perfil de concentración en una membrana lipídica que separa dos compartimentos acuosos. Un fármaco liposoluble [**A**] está sometido a un gradiente de concentración transmembrana (ΔC_m) mucho mayor que otro insoluble en lípidos [**B**]. Por consiguiente, difunde con mayor rapidez, aunque el gradiente de concentración acuoso ($C_1 - C_2$) sea el mismo en ambos casos.

pH e ionización

Un factor que complica considerablemente el paso a través de las membranas es el hecho de que muchos fármacos son ácidos o bases débiles y, por consiguiente, existen en formas ionizadas y sin ionizar; la proporción de ambas formas varía con el pH. Para una base débil, B, la reacción de ionización es:

$$BH^+ \overset{K_a}{\rightleftharpoons} B + H^+$$

y la constante de disociación pK_a viene dada por la ecuación de Henderson-Hasselbalch:

$$pK_a = pH + \log_{10} \frac{[BH^+]}{[B]}$$

Para un ácido débil, AH:

$$AH \overset{K_a}{\rightleftharpoons} A^- + H^+$$

$$pK_a = pH + \log_{10} \frac{[AH]}{[A^-]}$$

En ambos casos, la molécula ionizada, BH^+ o A^-, es muy poco liposoluble y prácticamente no puede atravesar las membranas, salvo cuando existe un mecanismo de transporte específico. La liposolubilidad de las moléculas sin carga, B o AH, dependerá de las características químicas del fármaco; en muchos casos, la molécula sin carga es bastante liposoluble y puede atravesar rápidamente la membrana, aunque hay excepciones (p. ej., antibióticos aminoglucósidos; v. capítulo 51) en las que incluso la molécula sin carga no es bastante liposoluble para atravesar las membranas de manera apreciable. Esto suele obedecer a la presencia de grupos captadores de hidrógeno (como el hidroxilo de las fracciones hidrocarbonadas de los aminoglucósidos) que hacen que la molécula sin carga sea hidrófila.

Reparto por el pH y atrapamiento iónico

La ionización influye tanto en la velocidad con la que los fármacos atraviesan las membranas como en el equilibrio de distribución de las moléculas farmacológicas entre los compartimentos acuosos, si existe una diferencia de pH entre estos. En la figura 8.3 se aprecia cómo se distribuirían en equilibrio un ácido débil (p. ej., **ácido acetilsalicílico,** pK_a 3,5) y una base débil (p. ej., **meperidina o petidina,** pK_a 8,6)

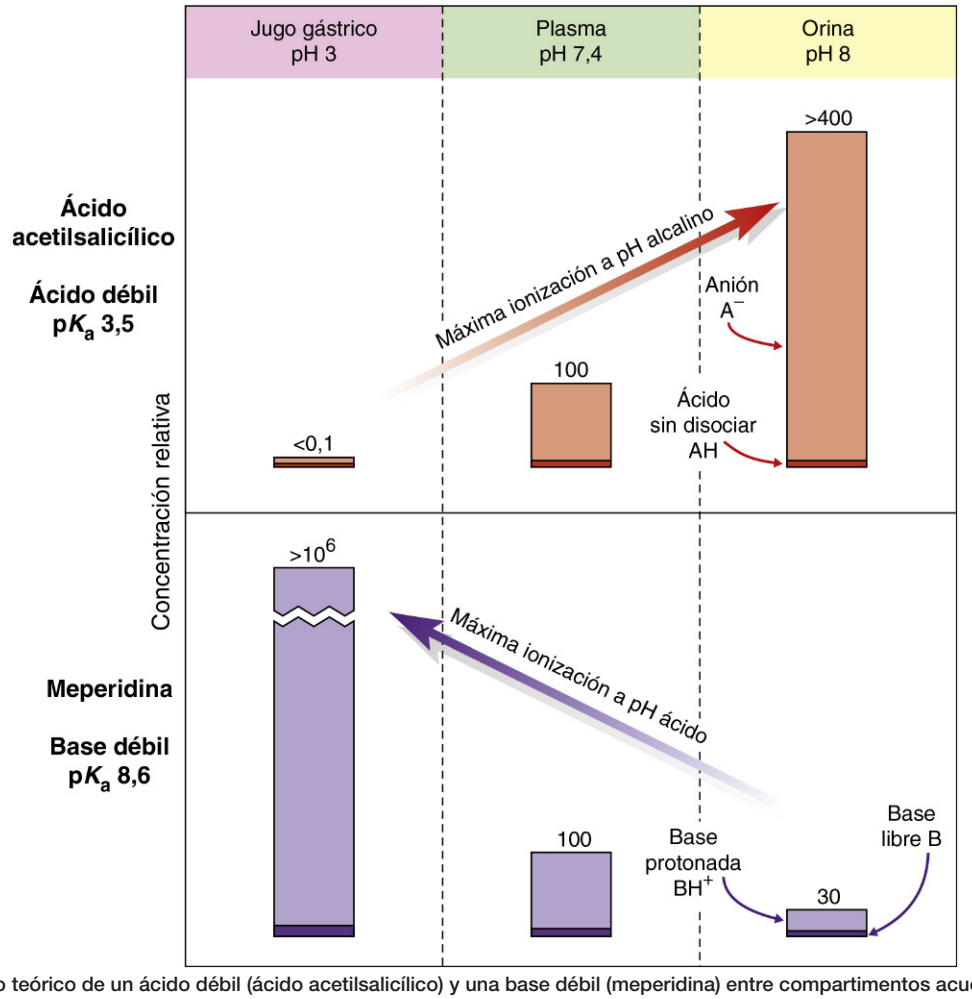


Fig. 8.3 Reparto teórico de un ácido débil (ácido acetilsalicílico) y una base débil (meperidina) entre compartimentos acuosos (orina, plasma y jugo gástrico) en función de la diferencia de pH entre ellos. Las cifras representan las concentraciones relativas (concentración plasmática total = 100). Se supone que la sustancia sin carga puede atravesar en todos los casos la barrera celular que separa los compartimentos y, por consiguiente, alcanza la misma concentración en los tres. Las variaciones de la ionización porcentual en función del pH son la causa de las importantes diferencias de concentración total en comparación con el plasma.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

entre tres compartimentos corporales: el plasma (pH 7,4), la orina alcalina (pH 8) y el jugo gástrico (pH 3). Dentro de cada compartimento, la proporción entre fármaco ionizado y sin ionizar está regulada por el pK_a del fármaco y el pH del compartimento. Se supone que las sustancias no ionizadas pueden atravesar la membrana y, por consiguiente, alcanzan la misma concentración en todos los compartimentos. Se asume que la sustancia ionizada no puede atravesar la membrana. Como consecuencia, en condiciones de equilibrio, la concentración total de fármaco (ionizado + no ionizado) será diferente en cada compartimento y el fármaco ácido se concentrará en el compartimento de pH superior («atrapamiento iónico») y viceversa. En teoría, los gradientes de concentración originados por el atrapamiento iónico pueden ser muy elevados si la diferencia de pH entre los compartimentos es considerable. Así, por ejemplo, el ácido acetilsalicílico alcanzará una concentración cuatro veces superior a la plasmática en un túbulo renal alcalino y unas 6.000 veces mayor en el plasma que en el contenido gástrico ácido. No obstante, en la práctica resulta muy difícil alcanzar esos gradientes tan altos por dos razones fundamentales. En primer lugar, no es cierto que exista una impermeabilidad absoluta a las sustancias cargadas, de modo que una permeabilidad reducida amortigua considerablemente la diferencia de concentración que se puede alcanzar. En segundo lugar, es muy raro que los compartimentos corporales se acerquen al equilibrio. Ni el contenido gástrico ni el líquido del túbulo renal permanecen inalterables, y el flujo resultante de moléculas del fármaco reduce los gradientes de concentración muy por debajo de las condiciones teóricas de equilibrio. No obstante, el mecanismo de reparto por el pH explica adecuadamente algunos de los efectos cualitativos de las variaciones del pH en los diferentes compartimentos corporales sobre la farmacocinética de los ácidos o bases débiles, especialmente en lo que se refiere a la excreción renal y el paso a través de la barrera hematoencefálica.

El reparto en función del pH no es el principal factor determinante del lugar de absorción de los fármacos en el tubo digestivo. Esto se debe a un hecho de importancia capital: el íleon posee una superficie enorme de absorción formada por vellosidades y microvellosidades si se compara con la menor superficie de absorción del estómago. Por tanto, la absorción de un fármaco ácido, como el ácido acetilsalicílico, se ve favorecida por los productos que aceleran el vaciado gástrico (p. ej., **metoclopramida**) y retrasada por los que lo demoran (p. ej., **propantelina**), a pesar de que el pH ácido del contenido gástrico favorece la absorción de los ácidos débiles. En la figura 8.4 se recogen los valores de pK_a de algunos fármacos de uso habitual.

El reparto según el pH tiene consecuencias importantes:

- El atrapamiento libre de ciertos fármacos antipalúdicos (p. ej., **cloroquina;** v. capítulo 54) en el medio ácido de la vacuola alimentaria del parásito causante de la enfermedad contribuye a la rotura de la vía de digestión de la hemoglobina, subyacente a su efecto tóxico sobre el parásito.
- La acidificación de la orina acelera la excreción de las bases débiles y retrasa la de los ácidos débiles (v. capítulo 9).
- La alcalinización de la orina produce los efectos contrarios: reduce la excreción de las bases débiles y aumenta la de los ácidos débiles.
- El aumento del pH plasmático (p. ej., por la administración de bicarbonato sódico) favorece el paso de los ácidos débiles del SNC al plasma. Por otro lado, la disminución del pH plasmático (p. ej., por la administración de un inhibidor de la anhidrasa carbónica como la **acetazolamida**) hace que los ácidos débiles se concentren en el SNC, lo que potencia su neurotoxicidad. Esto tiene consecuencias prácticas a la hora de escoger un medio para alcalinizar la orina en caso de sobredosis de ácido acetilsalicílico; el bicarbonato y la acetazolamida aumentan el pH urinario y, por consiguiente, favorecen la excreción del salicilato, pero el bicarbonato reduce el paso del salicilato al SNC, mientras que la acetazolamida favorece su entrada.

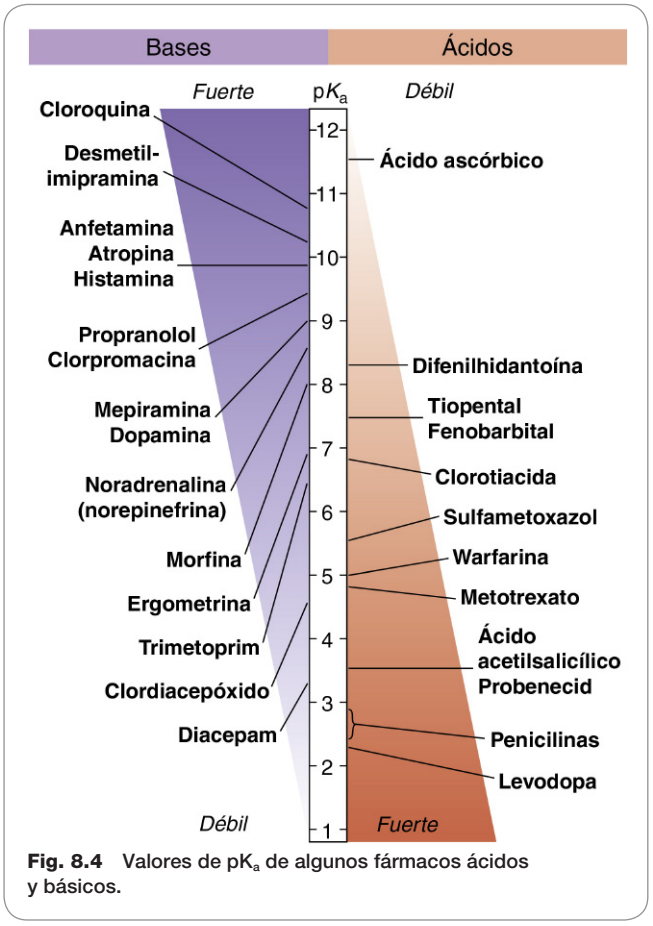


Fig. 8.4 Valores de pK_a de algunos fármacos ácidos y básicos.

TRANSPORTE MEDIADO POR TRANSPORTADORES

Muchas membranas celulares poseen mecanismos de transporte especializados que regulan la entrada y salida de moléculas fisiológicamente importantes, como azúcares, aminoácidos, neurotransmisores e iones metálicos. A grandes rasgos, se dividen en *transportadores de solutos (TS)* y *transportadores ABC (ATP binding cassette)*. Los primeros facilitan el movimiento pasivo de solutos a favor de su gradiente electroquímico, en tanto que los segundos son bombas activas alimentadas por ATP. Se cree que estos transportadores son codificados por unos 300 genes humanos y que la mayor parte de ellos actúan, fundamentalmente, sobre sustratos endógenos, aunque algunos también transportan compuestos químicos exógenos («xenobióticos»), incluidos fármacos (v. Hediger et al., 2004). El papel de estos transportadores en la función neurotransmisora se trata en los capítulos 13, 14 y 37.

Transportadores de cationes orgánicos y transportadores de aniones orgánicos

Dos TS estructuralmente relacionados y que tienen importancia en la distribución de los fármacos son los transportadores de cationes orgánicos (TCO) y los transportadores de aniones orgánicos (TAO). La molécula transportadora consiste en una

proteína transmembrana que se une a una o más moléculas o iones, cambia de conformación y las libera al otro lado de la membrana. Estos sistemas pueden funcionar de un modo puramente pasivo, sin ninguna fuente de energía; en este caso se limitan a facilitar el proceso de equilibrio transmembrana de una sola molécula transportada en la dirección de su gradiente electroquímico. Los TCO trasladan dopamina, colina y varios fármacos, como el **vecuronio,** la **quinina** y la **procainamida.** Son «unitransportadores» (es decir, una molécula de proteína transportadora se une a una molécula de soluto cada vez y la transporta a favor de su gradiente). Los TCO2 (presentes en los túbulos renales proximales) concentran fármacos como el **cisplatino** (anticanceroso muy importante; v. capítulo 56) en estas células, lo que explica su nefrotoxicidad selectiva; otros fármacos relacionados (p. ej., carboplatino, **oxaliplatino**) no son transportados por TCO2 y son menos nefrotóxicos; la competición de la **cimetidina** por los TCO2 ofrece una posible protección frente a la toxicidad renal del cisplatino (fig. 8.5). Otros TS se acoplan al gradiente electroquímico del Na^+ o de otros iones a lo largo de la membrana, que han sido generados por bombas de iones reguladas por ATP (v. capítulo 4). En este caso, el transporte puede producirse contra el gradiente electroquímico. El proceso puede suponer el intercambio de una molécula por otra («antiporte») o el transporte simultáneo de dos moléculas en la misma dirección («simporte»). Los TAO son responsables de la secreción renal de urato, prostaglandinas, diversas vitaminas y *p*-amino hipurato, y de fármacos como el **probenecid,** diversos antibióticos, antivíricos, antiinflamatorios no esteroideos y antineoplásicos. La captación es estimulada por el intercambio con los ácidos dicarboxílicos intracelulares (fundamentalmente, con el α-cetoglutarato, en parte derivado del metabolismo celular y en parte del cotransporte con el Na^+ que penetra en la célula a favor del gradiente de concentración). La energía metabólica es aportada por el ATP para el intercambio Na^+/K^+. Dado que requiere un proceso específico de unión, el transporte mediado por transportadores muestra la característica de ser saturable.

Los transportadores de esta clase son ubicuos y muchos efectos farmacológicos se deben a interferencias en los mismos. Así, por ejemplo, las terminaciones nerviosas cuentan

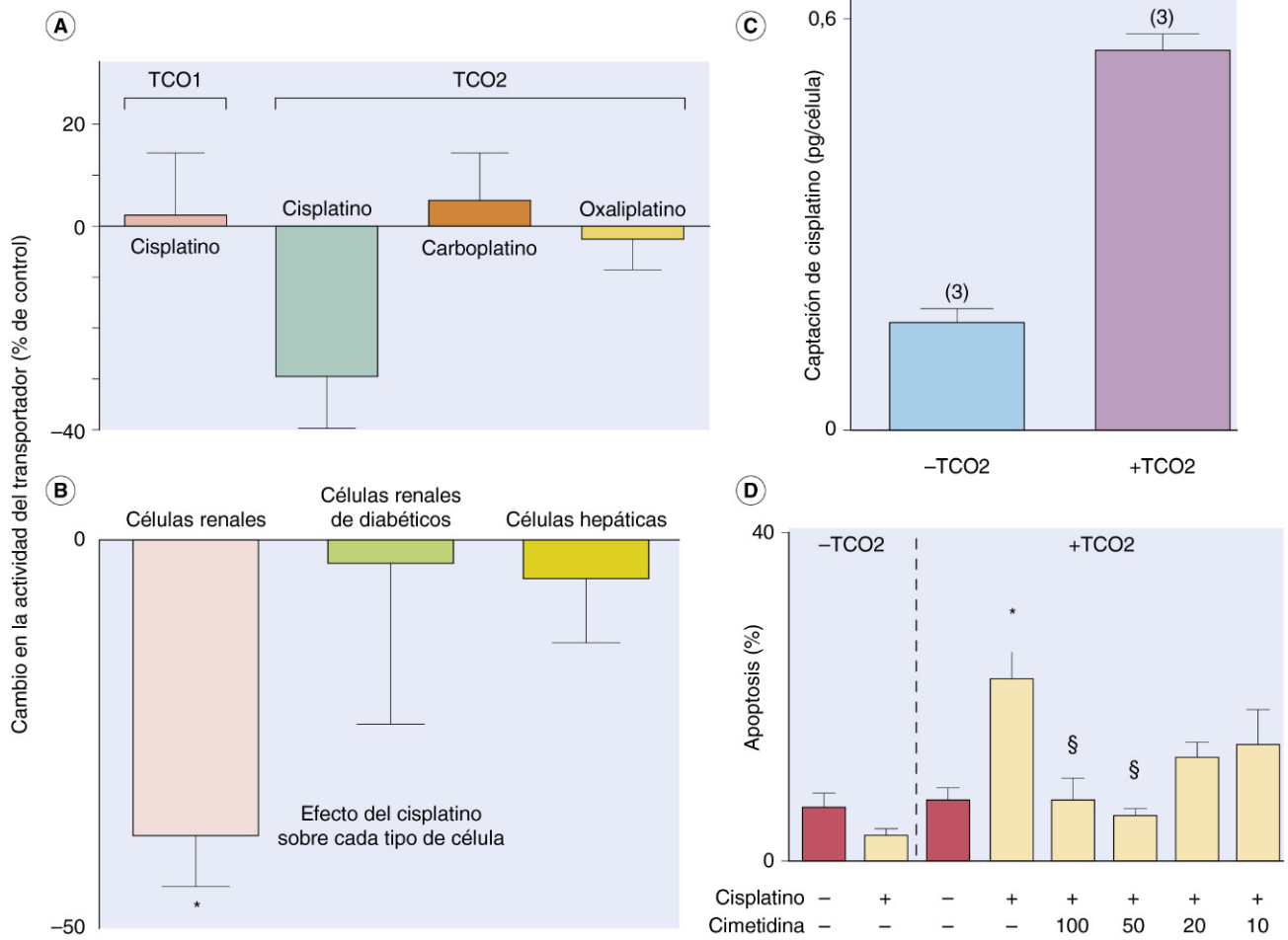


Fig. 8.5 El transportador de cationes orgánicos 2 (TCO2) humano influye en la nefrotoxicidad del cisplatino. El TCO2 es expresado en el riñón mientras que el TCO1 lo es en el hígado. El cisplatino (100 μmol/l) influye en la actividad del TCO2 pero no en la del TCO1, cada uno de los cuales se expresa en una línea celular de cultivo [**A**], en tanto que otros fármacos menos nefrotóxicos, como el carboplatino y el oxaliplatino, no ejercen influencia alguna. El cisplatino influye en la actividad del TCO2 en células de túbulo renal humano frescas, pero no en los hepatocitos o en células renales de pacientes diabéticos, que son menos sensibles a la nefrotoxicidad del cisplatino [**B**]. El cisplatino se acumula en las células que expresan TCO2 [**C**] e induce muerte celular [**D**]. La cimetidina compite con el cisplatino en lo que respecta al TCO2 y, dependiendo de la concentración, protege contra la apoptosis inducida por cisplatino [**D**]. Las concentraciones de cimetidina se expresan en μmol/l. *(Datos reproducidos a partir de Ciarimboli G et al. 2005 Am J Pathol 167, 1477-1484.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

con mecanismos de transporte para acumular neurotransmisores específicos y son muchos los fármacos que actúan inhibiéndolos (v. capítulos 13, 14, 37, 47 y 48). No obstante, desde un punto de vista farmacocinético general, las principales localizaciones en las que los TS, incluidos los TCO y los TAO, se expresan y en las que el transporte de fármacos mediado por transportadores es importante son:

- La barrera hematoencefálica.
- El tubo digestivo.
- El túbulo renal.
- Las vías biliares.
- La placenta.

Transportadores de glucoproteínas P

Las glucoproteínas P (gp-P; P de «permeabilidad»), que pertenecen a la superfamilia de transportadores ABC, son la segunda clase importante de transportadores y son también responsables de la multirresistencia a varios fármacos en células cancerosas. Están presentes en las membranas de borde en cepillo de las células de los túbulos renales, en los canalículos biliares, en las prolongaciones basales de los astrocitos, en los microvasos cerebrales y en el tubo digestivo. Desempeñan un importante papel en la absorción, la distribución y la eliminación de numerosos fármacos, y a menudo se hallan dispuestos junto a transportadores de fármacos de tipo TS, por lo que un fármaco que haya sido concentrado, por ejemplo, por un TAO en la membrana basolateral de una célula tubular renal, puede ser bombeado fuera de la célula por una gp-P en la membrana luminal.

Las variaciones polimorfas en los genes que codifican los TS y las gp-P contribuyen a la variación genética individual en el grado de respuesta a distintos fármacos. El TCO1 transporta diversos fármacos, como la **metformina** (utilizada en el tratamiento de la diabetes; v. capítulo 31) al interior de los hepatocitos (a diferencia del TCO2, que está activo en las células de los túbulos proximales del riñón; v. anteriormente). La metformina actúa, en parte, a través de efectos intracelulares en los hepatocitos. Los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP), que deterioran la función del TCO1, influyen en la eficacia de la metformina (fig. 8.6). Este es solo un ejemplo de las múltiples influencias genéticas que pueden manifestarse en la eficacia o la toxicidad de un fármaco por medio de la alteración de la actividad de los transportadores que condicionan la farmacocinética de ese fármaco. Por otro lado, la inducción o la inhibición competitiva del transporte puede producirse en presencia de un segundo ligando que se una al transportador, lo cual puede originar interacciones farmacológicas (v. fig. 8.5 y capítulo 10). Además de los procesos descritos hasta ahora, que regulan el transporte de fármacos a través de las barreras entre los diferentes compartimentos acuosos, hay otros dos factores que influyen considerablemente en la distribución y la eliminación de los fármacos. Estos son:

- La unión a las proteínas plasmáticas.
- El reparto en el tejido adiposo y otros tejidos.

UNIÓN DE LOS FÁRMACOS A LAS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS

A las concentraciones terapéuticas en plasma, muchos fármacos se encuentran fundamentalmente en una forma combinada. La fracción de fármaco libre en solución acuosa puede ser inferior al 1% y el resto está asociado a las proteínas plasmáticas. La parte con actividad farmacológica es la que se encuentra en forma libre. Diferencias aparentemente pequeñas en la unión a las proteínas (p. ej., del 99,5% frente al 99%) pueden tener efectos importantes en la concentración de fármaco libre y en su efecto farmacológico. Tales diferencias son frecuentes entre el plasma humano y el plasma de especies animales

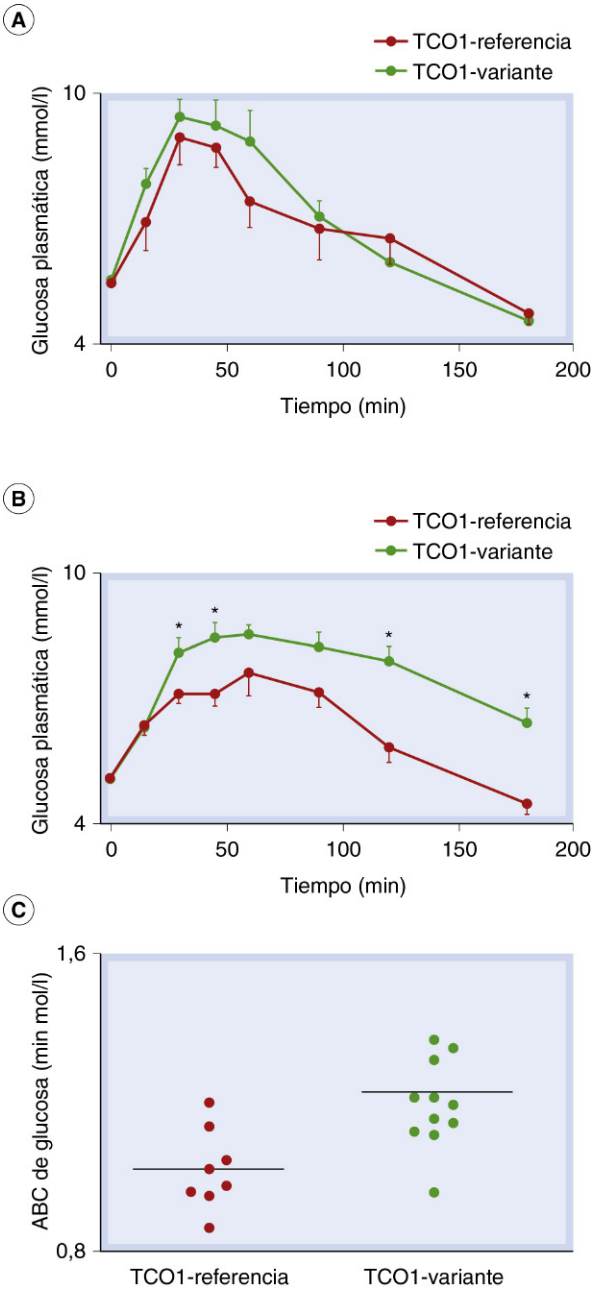


Fig. 8.6 Las variantes genéticas del transportador de cationes orgánicos 1 (TCO1) se asocian a diferentes respuestas a la metformina en humanos sanos. [**A**] Una prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO) registra respuestas similares de glucosa plasmática en sujetos control únicamente con alelos *TCO1* de referencia, en comparación son sujetos con al menos una función reducida en el alelo *TCO1*. [**B**] En cambio, después del tratamiento con metformina, la respuesta en la PTGO fue menor en los mismos sujetos de referencia que en los que presentaban función reducida de los alelos *TCO1*, es decir, el efecto de la metformina resultó amortiguado en el grupo del alelo variante. [**C**] La exposición a la glucosa estimada en función de las áreas bajo la curva (ABC) de tiempo de glucosa fue significativamente inferior en sujetos con alelos TCO1 de referencia, $P = 0{,}004$. *(Datos reproducidos a partir de Yan Shu et al. 2007 J Clin Invest 117, 1422-1431.)*

Movimiento de los fármacos a través de las barreras celulares

- Para atravesar las barreras celulares (p. ej., la mucosa gastrointestinal, el túbulo renal, la barrera hematoencefálica, la placenta), los fármacos tienen que atravesar membranas lipídicas.
- Los fármacos atraviesan las membranas lipídicas fundamentalmente: a) por difusión pasiva y b) por transferencia mediada por transportadores.
- El factor principal del que depende la difusión pasiva a través de las membranas es la liposolubilidad del fármaco.
- Muchos fármacos son ácidos o bases débiles; su grado de ionización varía en función del pH, de acuerdo con la ecuación de Henderson-Hasselbalch.
- En los ácidos o bases débiles solo la forma sin carga (la forma protonada o sin disociar para un ácido débil; la forma no protonada o disociada para una base débil) puede difundir a través de los lípidos; esto da lugar al concepto de reparto en función del pH.
- El reparto en función del pH implica que los ácidos débiles tienden a acumularse en los compartimentos de pH relativamente alto, mientras que las bases débiles hacen lo contrario.
- El transporte mediado por transportadores se realiza por medio de transportadores de solutos (TS), que comprenden transportadores de cationes orgánicos (TCO) y transportadores de aniones orgánicos (TAO), y gp-P (transportadores ABC) en el túbulo renal, la barrera hematoencefálica y el epitelio digestivo. Son determinantes en la distribución de muchos fármacos, muestran variación genética y pueden causar interacciones farmacológicas.

empleadas en pruebas farmacológicas preclínicas, hecho que ha de ser tenido en cuenta al estimar la dosis adecuada en estudios realizados por primera vez en humanos. La proteína plasmática más importante con la que se unen los fármacos es la albúmina, que se une a muchos fármacos ácidos (p. ej., **warfarina,** antiinflamatorios no esteroideos, sulfamidas) y a un menor número de sustancias básicas (p. ej., antidepresivos tricíclicos y clorpromacina). Otras proteínas plasmáticas, como la β-globulina y una glucoproteína ácida que aumenta en los procesos inflamatorios, pueden unir ciertos fármacos de carácter básico, como la quinina.

La cantidad de fármaco que se une a las proteínas depende de tres factores:

- La concentración de fármaco libre.
- Su afinidad por los lugares de unión.
- La concentración de proteína.

A modo de aproximación inicial, podemos considerar que la reacción de unión representa una simple asociación de las moléculas de fármaco con una población finita de sitios de unión, exactamente análoga a la unión fármaco-receptor (v. capítulo 2).

$$\underset{\text{fármaco libre}}{F} + \underset{\text{sitio de unión}}{U} \rightleftharpoons \underset{\text{complejo}}{FU}$$

La concentración habitual de albúmina en el plasma es de 0,6 mmol/l (4 g/100 ml), aproximadamente. Con dos sitios de unión por molécula de albúmina, la capacidad de unión de la albúmina plasmática a un fármaco rondará los 1,2 mmol/l. Para la mayoría de los fármacos, la concentración plasmática total necesaria para conseguir un efecto clínico es muy

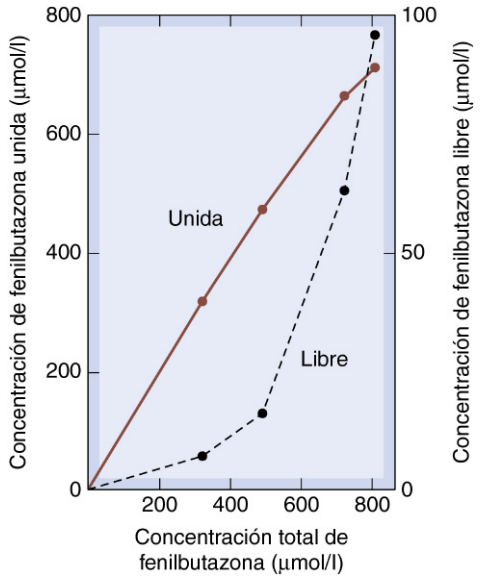


Fig. 8.7 Unión de la fenilbutazona a la albúmina plasmática. La gráfica muestra que la concentración de producto libre aumenta de forma desproporcionada con la concentración total, debido a que los sitios de unión se aproximan a la saturación. *(Datos tomados de Brodie B, Hogben CAM 1957 Pharm Pharmacol 9, 345.)*

inferior a 1,2 mmol/l, de modo que, con las dosis terapéuticas corrientes, apenas se saturan los sitios de unión y la concentración de complejo [FU] es casi directamente proporcional a la concentración libre [F]. En estas condiciones, la fracción combinada, [FU]/([F] + [FU]), no depende de la concentración de fármaco. Sin embargo, algunos fármacos, como la **tolbutamida** (capítulo 31), actúan con concentraciones plasmáticas en las cuales la unión a la albúmina plasmática se acerca a la saturación (es decir, en la parte plana de la curva de unión). Esto significa que al aumentar la dosis se incrementa desproporcionadamente la concentración libre (farmacológicamente activa). En la figura 8.7 se representa este fenómeno.

La albúmina plasmática se combina con muchos fármacos diferentes, de modo que estos pueden competir entre sí. Si dos fármacos (A y B) compiten de este modo, la administración del fármaco B puede limitar la unión a proteínas, y por consiguiente elevar la concentración plasmática libre, del fármaco A. Para que suceda esto, el fármaco B tiene que ocupar un porcentaje importante de los lugares de unión. Son pocos los agentes terapéuticos que alteran la unión de otros fármacos, ya que, a concentraciones plasmáticas terapéuticas, solo ocupan una pequeña parte de los lugares disponibles. Las *sulfamidas* (capítulo 51) representan la excepción al ocupar cerca del 50% de los sitios de unión a concentraciones terapéuticas y provocar efectos inesperados al desplazar a otros fármacos o, en niños prematuros, a la bilirrubina (v. más adelante). Se ha escrito mucho acerca de este tipo de interacciones de unión como causa de interacciones farmacológicas adversas en la práctica clínica, pero esta forma de competición no es tan importante como se creía antiguamente (v. capítulo 57).

REPARTO EN EL TEJIDO ADIPOSO Y EN OTROS TEJIDOS

El tejido adiposo constituye un compartimento no polar muy extenso. En la práctica, esto solo es importante para algunos fármacos, ya que el coeficiente eficaz de reparto grasa:agua es relativamente bajo para la mayoría de los fármacos. La **morfina,** por ejemplo, es bastante liposoluble y puede atravesar la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Unión de los fármacos a las proteínas plasmáticas

- La albúmina plasmática es sumamente importante y constituye una fuente de variabilidad entre especies; la β-globulina y la glucoproteína ácida también se unen a algunos fármacos que son bases.
- La albúmina plasmática se une sobre todo a fármacos ácidos (aproximadamente dos moléculas por molécula de albúmina).
- La unión saturable da lugar a veces a una relación no lineal entre la dosis y la concentración de fármaco libre (activo).
- Una unión importante a proteínas retrasa la eliminación farmacológica (el metabolismo y la excreción por filtración glomerular).
- La competición entre fármacos por los sitios de unión origina interacciones farmacológicas de importancia clínica, pero esto es infrecuente.

barrera hematoencefálica, pero tiene un coeficiente de reparto lípido:agua solo de 1,4 y el secuestro de este fármaco por el tejido adiposo apenas tiene importancia. Por otro lado, el **tiopental** (coeficiente de reparto grasa:agua de 10, aproximadamente) se acumula de manera considerable en el tejido adiposo. Esto tiene consecuencias relevantes que limitan su utilidad como anestésico intravenoso para el inicio («inducción») rápido de la anestesia, y se ha sustituido por el **propofol** incluso con esta indicación en muchos países (capítulo 41).

El segundo factor que limita la acumulación de fármacos en el tejido adiposo es su escasa irrigación sanguínea: menos del 2% del gasto cardíaco. Por consiguiente, los fármacos acceden al tejido adiposo con bastante lentitud, y la distribución teórica en equilibrio entre el tejido adiposo y el agua corporal se alcanza con retraso. Por consiguiente, a efectos prácticos, la acumulación en el tejido adiposo de los fármacos administrados de forma aguda solo tiene importancia en el caso de algunos muy liposolubles (p. ej., anestésicos generales; capítulo 41). Sin embargo, cuando se administran fármacos liposolubles de manera crónica, su acumulación en el tejido adiposo suele ser significativa (p. ej., benzodiacepinas; capítulo 44). De igual modo, algunos fármacos y contaminantes ambientales (como los insecticidas), si son ingeridos recurrentemente, se acumulan de forma lenta pero progresiva en el tejido adiposo.

El tejido adiposo no es el único en el que se pueden acumular los fármacos. La **cloroquina** (un antipalúdico [capítulo 54]) tiene una gran afinidad por la melanina y es captada por la retina, que es rica en gránulos de melanina. Las tetraciclinas (capítulo 51) se acumulan lentamente en los huesos y los dientes, debido a que muestran una gran afinidad por el calcio y, por esta razón, no deben utilizarse en los niños. El uso crónico de **amiodarona** (un antiarrítmico; capítulo 21) hace que se acumulen concentraciones muy altas de esta en el hígado y los pulmones, produciendo hepatitis y fibrosis intersticial pulmonar.

ABSORCIÓN DE FÁRMACOS Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

En la figura 8.8 se representan esquemáticamente las principales vías de administración y eliminación. La absorción consiste en el paso de un fármaco desde su lugar de administración al plasma. Por tanto, es importante en todas las vías

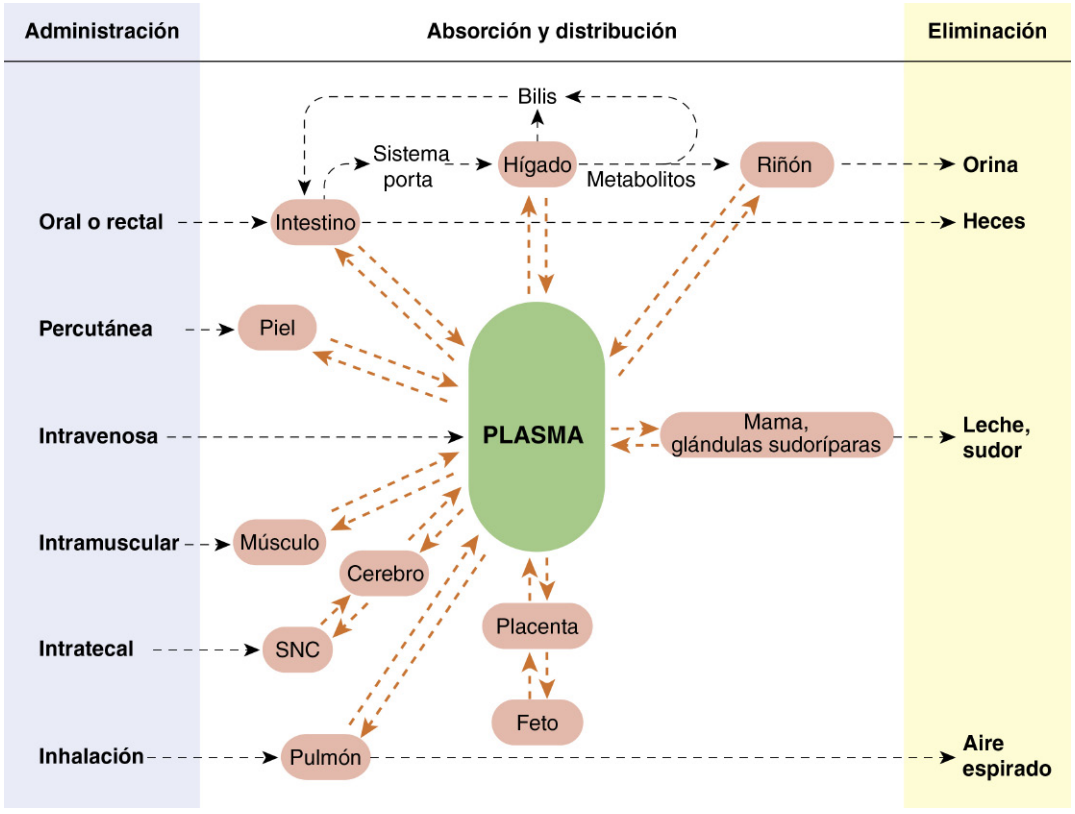


Fig. 8.8 Las principales vías de administración y eliminación de fármacos.

de administración excepto en la inyección intravenosa, en la que la absorción es completa e instantánea por definición. Hay casos, como la administración de un esteroide en crema para la piel o la inhalación de un aerosol broncodilatador para tratar el asma (capítulo 28), en los que no se precisa absorción tal como se ha definido para que actúe el fármaco, pero en la mayoría de los casos el fármaco debe pasar al plasma antes de acceder a su lugar de acción.

Las principales vías de administración son:

- Oral.
- Sublingual.
- Rectal.
- Aplicación a otras superficies epiteliales (p. ej., piel, córnea, vagina y mucosa nasal).
- Inhalación.
- Inyección:
  - Subcutánea.
  - Intramuscular.
  - Intravenosa.
  - Intratecal.
  - Intravítrea.

ADMINISTRACIÓN ORAL

La mayoría de los fármacos se toman por la boca y se tragan. Apenas se produce absorción hasta que el fármaco llega al intestino delgado, aunque unos cuantos fármacos no polares aplicados a la mucosa oral o debajo de la lengua se absorben directamente de la boca (p. ej., nitratos orgánicos, capítulo 21, y buprenorfina, capítulo 42).

ABSORCIÓN DE FÁRMACOS EN EL INTESTINO

El mecanismo de la absorción farmacológica es el mismo que sucede en otras barreras epiteliales: la transferencia pasiva a una velocidad que depende del grado de ionización y la liposolubilidad de las moléculas farmacológicas. En la figura 8.9 se muestra la absorción de distintos ácidos y bases débiles en función del pK_a. Como cabría esperar, las bases fuertes de pK_a 10 o superior se absorben poco, igual que los ácidos fuertes de pK_a 3 o inferior, ya que están totalmente ionizados. El curare, un veneno que usaban en sus flechas los indios suramericanos, contiene compuestos de amonio cuaternario que bloquean la transmisión neuromuscular (capítulo 13). Estas bases fuertes se absorben poco en el tubo digestivo, de modo que la carne de los animales cazados de este modo podía comerse con total seguridad.

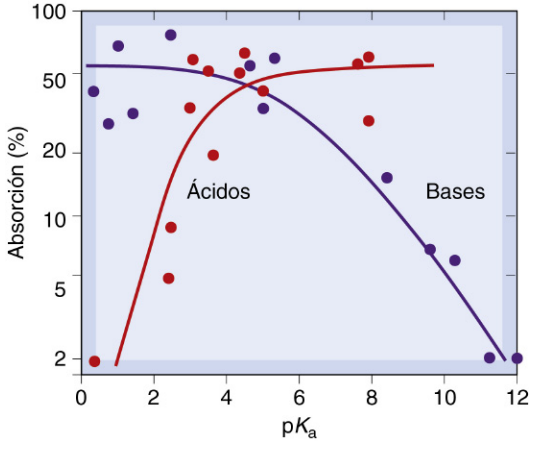


Fig. 8.9 Absorción de fármacos en el intestino en función del pK_a, para ácidos y bases. Los ácidos y las bases débiles se absorben bien; los ácidos y las bases fuertes se absorben poco. *(Modificado a partir de Schanker LS et al. 1957 J Pharmacol 120, 528.)*

Existen algunos casos en los que la absorción intestinal depende de la transferencia mediada por un transportador y no de la simple difusión a través de los lípidos. Como ejemplos cabe citar la **levodopa,** utilizada para tratar la enfermedad de Parkinson (v. capítulo 40), que es captada por el transportador que normalmente transporta la fenilalanina, y el **fluorouracilo** (capítulo 56), un citotóxico que es transportado por el sistema que transporta las pirimidinas (timina y uracilo). El hierro se absorbe gracias a unos transportadores específicos de las membranas superficiales de la mucosa yeyunal y el calcio por un transportador que depende de la vitamina D.

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA ABSORCIÓN GASTROINTESTINAL

Normalmente, cerca del 75% de un fármaco administrado por vía oral se absorbe al cabo de 1-3 h, aunque esto puede variar debido a numerosos factores, algunos fisiológicos y otros que dependen de la formulación del fármaco. Los factores más importantes son:

- El contenido intestinal (p. ej., con comida o en ayunas).
- La motilidad gastrointestinal.
- El flujo sanguíneo esplácnico.
- El tamaño de las partículas y la forma farmacéutica.
- Factores fisicoquímicos, incluidas algunas interacciones farmacológicas.

La influencia de la ingesta, que afecta al contenido intestinal y al flujo sanguíneo esplácnico, se evalúa en las primeras fases de los ensayos clínicos, y las recomendaciones de prescripción se adaptan consecuentemente. La motilidad gastrointestinal tiene una influencia considerable. Muchos trastornos (p. ej., migraña, neuropatía diabética) ocasionan estasis gástrica y retrasan la absorción del fármaco. También el tratamiento farmacológico puede alterar la motilidad, ya sea reduciéndola (p. ej., fármacos que bloquean los receptores muscarínicos; v. capítulo 13) o aumentándola (p. ej., **metoclopramida,** un antiemético que se usa en la migraña para facilitar la absorción de los analgésicos). Un tránsito intestinal excesivamente rápido (como el que se observa en algunas formas de diarrea) puede dificultar la absorción. Diversos fármacos (p. ej., **propranolol**) alcanzan una concentración plasmática elevada si se toman después de comer, probablemente debido a que el alimento incrementa el flujo sanguíneo esplácnico. Por otro lado, los procesos hipovolémicos reducen considerablemente el flujo esplácnico y, por consiguiente, retrasan la absorción de los fármacos.

El tamaño de las partículas y la forma farmacéutica ejercen efectos notables en la absorción. En 1971 se observó que los pacientes de un hospital de Nueva York necesitaban dosis de mantenimiento de **digoxina** (capítulo 21) anormalmente altas. En un estudio con voluntarios normales se comprobó que los comprimidos convencionales de digoxina de distintos fabricantes, aunque contenían la misma cantidad de digoxina, producían concentraciones plasmáticas muy diferentes (fig. 8.10) debido a diferencias en el tamaño de las partículas. Como la digoxina se absorbe de una forma errática, pequeñas diferencias en la preparación farmacéutica pueden dar lugar a diferencias importantes en el grado de absorción.

Los productos terapéuticos se presentan en una forma farmacéutica específica para conseguir las características de absorción deseadas. Las cápsulas están diseñadas para permanecer intactas durante varias horas tras su ingestión, con el objeto de retrasar la absorción, y los comprimidos llevan una cubierta resistente para lograr el mismo efecto. En algunos casos, se incluye en la misma cápsula una mezcla de partículas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

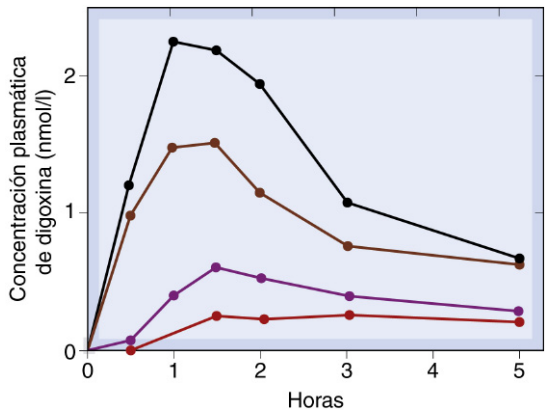


Fig. 8.10 Variaciones de la absorción oral entre diferentes presentaciones de digoxina. Las cuatro curvas muestran las concentraciones plasmáticas medias alcanzadas por los cuatro preparados, cada uno de los cuales fue administrado a cuatro individuos en ocasiones separadas. Tras la publicación de este estudio, se estandarizó la formulación de los comprimidos de digoxina para evitar estas diferencias tan pronunciadas. *(Tomado de Lindenbaum J et al. 1971 N Engl J Med 285, 1344.)*

de absorción lenta y rápida para conseguir una absorción rápida pero mantenida. Entre las formas farmacéuticas más elaboradas destacan diversos preparados de liberación modificada, que permiten una dosificación más espaciada. Estos preparados no solo aumentan el intervalo entre dosis, sino que reducen además los efectos adversos derivados de las elevadas concentraciones plasmáticas máximas que se alcanzan tras la administración de un preparado convencional.

Cuando se deglute fármaco, lo que se pretende habitualmente es que se absorba y produzca un efecto sistémico, aunque hay excepciones. Por ejemplo, la **vancomicina** se absorbe muy poco y se administra por vía oral para erradicar la bacteria productora de toxinas *Clostridium difficile* de la luz intestinal en pacientes con colitis seudomembranosa (un efecto adverso secundario a la aparición de este microorganismo en el intestino debida a la administración de antibióticos de amplio espectro). La **mesalacina** es un preparado de ácido 5-aminosalicílico con una cubierta acrílica dependiente del pH que se degrada en el íleon terminal y el colon proximal, y se emplea para tratar los trastornos intestinales inflamatorios que afectan a este tramo del tubo digestivo. La **olsalacina** es un profármaco (v. más adelante) formado por un dímero de dos moléculas de ácido 5-aminosalicílico que es escindido por las bacterias del colon y se utiliza para tratar a los pacientes con colitis distal.

Biodisponibilidad y bioequivalencia

Para que un fármaco llegue a la circulación sistémica, por ejemplo, desde la luz del intestino delgado, no solo tiene que atravesar diversas barreras, como la mucosa intestinal, sino que también debe salir indemne de las enzimas inactivadoras de la pared intestinal y el hígado, proceso denominado metabolismo o eliminación «presistémica» o «de primer paso». Se usa el término *biodisponibilidad (F)* para indicar la proporción de fármaco que alcanza la circulación sistémica tras su administración oral, teniendo en cuenta tanto su absorción como su degradación metabólica local. *F* se determina al medir la concentración plasmática del fármaco frente al tiempo en un grupo de sujetos tras la administración oral e intravenosa en momentos diferentes (la fracción absorbida tras una dosis intravenosa se define como 1). Las áreas bajo las curvas (ABC) de concentración plasmática frente a tiempo se usan para estimar *F* como $ABC_{oral}/ABC_{intravenosa}$. La biodisponibilidad no depende solo de la forma farmacéutica: también influyen las variaciones de la actividad enzimática de la pared intestinal o el hígado, el pH gástrico o la motilidad intestinal. Debido a ello, no se puede hablar estrictamente de la biodisponibilidad de un determinado preparado, sino solo de ese preparado en un individuo y una ocasión determinados, y el valor de *F* determinado en un grupo de voluntarios sanos puede diferir enormemente del valor calculado en pacientes afectados por trastornos gastrointestinales o cardiovasculares.

La biodisponibilidad se relaciona solo con la proporción total de fármaco que llega a la circulación sistémica y no con la velocidad de absorción. Si un fármaco se absorbe completamente en 30 min, alcanzará una concentración plasmática máxima mucho mayor (y tendrá un efecto más intenso) que si se absorbe a lo largo de varias horas. Las autoridades sanitarias, que han de tomar decisiones referidas a la aprobación de productos que sean «equivalentes genéricos» de fármacos patentados, requieren evidencias de «bioequivalencia» basadas en la concentración máxima obtenida ($C_{máx}$), el tiempo transcurrido entre la dosis y la $C_{máx}$, ($t_{máx}$) y el $ABC_{(0-\infty)}$. Para la mayor parte de los fármacos, cada uno de estos parámetros ($ABC_{(0-\infty)}$, $C_{máx}$, $t_{máx}$) debe estar comprendido entre el 80 y el 125% del producto comercializado para que el genérico sea considerado bioequivalente (EMEA, 2009).

ADMINISTRACIÓN SUBLINGUAL

A veces resulta útil la absorción directa desde la cavidad oral (siempre que el fármaco no tenga un sabor demasiado horrible) cuando se necesita una respuesta muy rápida, especialmente cuando el fármaco es inestable a pH gástrico o cuando es metabolizado rápidamente por el hígado. La **nitroglicerina** y la **buprenorfina** son buenos ejemplos de fármacos que suelen administrarse por vía sublingual (capítulos 21 y 41, respectivamente). Los fármacos absorbidos en la boca pasan a la circulación sistémica sin entrar en el sistema porta y de ese modo escapan al metabolismo de primer paso por enzimas de la pared intestinal y el hígado.

ADMINISTRACIÓN RECTAL

Se recurre a la vía rectal con los fármacos que deben producir un efecto local (p. ej., antiinflamatorios para la colitis ulcerosa) o efectos sistémicos. La absorción tras la administración rectal suele ser bastante impredecible, pero esta vía es útil en los pacientes que vomitan o no pueden recibir la medicación por la boca (p. ej., tras cirugía). A veces se usa para administrar diacepam a niños en estado epiléptico (capítulo 45) en los que es difícil lograr un acceso intravenoso.

APLICACIÓN A SUPERFICIES EPITELIALES

ADMINISTRACIÓN CUTÁNEA

Se recurre a esta vía cuando se busca un efecto local en la piel (p. ej., mediante la aplicación tópica de esteroides; capítulo 27). No obstante, puede producirse una absorción apreciable y dar lugar a efectos sistémicos; a veces, la absorción se aprovecha terapéuticamente, por ejemplo, en la aplicación local de geles de antiinflamatorios no esteroideos, como el **ibuprofeno** (capítulo 26).

La mayoría de los fármacos se absorben muy poco a través de la piel intacta. Sin embargo, algunos insecticidas organofosforados (v. capítulo 13) que tienen que atravesar la cutícula de los insectos para actuar, se absorben por la piel y pueden originar intoxicaciones accidentales en granjeros.

▼Se cuenta el caso de un florista acaecido en 1932. «Mientras efectuaba una reparación eléctrica en el banco de trabajo, se sentó en una silla en cuyo asiento se había derramado un poco de "Nico-Fume liquid" (una

solución al 40% de nicotina libre). Sintió cómo la solución empapaba su ropa y penetraba hasta la piel del glúteo izquierdo, una zona del tamaño de la palma de su mano, aproximadamente. No le dio mayor importancia y siguió trabajando durante unos 15 min, momento en el que se sintió atacado por las náuseas y el mareo... y quedó empapado de sudor. Camino del hospital, perdió el conocimiento.» Sobrevivió y luego, 4 días después: «Al darle de alta le proporcionaron las mismas ropas que llevaba puestas cuando ingresó. Las ropas habían estado guardadas en una bolsa de papel y todavía estaban mojadas allí donde habían absorbido la solución de nicotina». No es difícil predecir lo que pasó. Sobrevivió nuevamente, pero a partir de entonces se sintió «incapaz de entrar en un invernadero que hubieran fumigado con nicotina». Actualmente se usan dosis transdérmicas de nicotina para reducir los síntomas de abstinencia que aparecen cuando se deja de fumar (capítulo 49).

Cada vez se usan más preparados transdérmicos en los que el fármaco va incorporado a un parche adhesivo que se aplica en una zona de piel fina; varios fármacos (p. ej., **estrógenos** y **testosterona** para la reposición hormonal; capítulo 35) se administran de este modo. Estos parches liberan el fármaco de forma mantenida y evitan el metabolismo presistémico. El **fentanilo** está disponible en parches para el tratamiento del dolor agudo intermitente (capítulo 42). Sin embargo, este método solo puede utilizarse con fármacos liposolubles y es relativamente caro.

PULVERIZADORES NASALES

Algunos análogos de hormonas peptídicas, tales como la **hormona antidiurética** (capítulo 33) y la **hormona liberadora de gonadotropinas** (v. capítulo 35), se administran en forma de pulverizaciones nasales, como la **calcitonina** (capítulo 36). Se cree que se absorben por la mucosa que recubre el tejido linfático asociado a las fosas nasales, parecida a la que recubre las placas de Peyer del intestino delgado, que también es inusualmente permeable.

COLIRIOS

Muchos fármacos se aplican en forma de colirios y producen su efecto después de ser absorbidos a través del epitelio del saco conjuntival. De este modo se pueden conseguir los efectos locales deseados sin efectos secundarios sistémicos; por ejemplo, la **dorzolamida** es un inhibidor de la anhidrasa carbónica que se administra en forma de colirio para reducir la presión intraocular en pacientes con glaucoma. Produce este efecto sin actuar sobre los riñones (v. capítulo 29), evitando así la acidosis que origina la administración oral de acetazolamida. No obstante, siempre se produce una cierta absorción sistémica por el ojo y pueden observarse efectos adversos (p. ej., broncoespasmo en pacientes asmáticos que usan colirios de **timolol** para el glaucoma).

ADMINISTRACIÓN POR INHALACIÓN

La inhalación es una vía que se emplea para administrar anestésicos volátiles y gaseosos; el pulmón actúa como vía de administración y también de eliminación. Gracias al rápido intercambio que permiten la extensa superficie pulmonar y el flujo sanguíneo, se pueden realizar ajustes muy rápidos en la concentración plasmática. En el capítulo 41 analizamos más detalladamente el comportamiento farmacocinético de los anestésicos por vía inhalatoria.

También se administran por inhalación, generalmente en aerosol, algunos fármacos utilizados por sus efectos pulmonares. De esta forma se aplican glucocorticoesteroides (p. ej., **dipropionato de beclometasona**) y broncodilatadores (p. ej., **salbutamol;** capítulo 28) para lograr concentraciones locales elevadas en el pulmón con unos efectos secundarios sistémicos reducidos. Sin embargo, los fármacos inhalados suelen pasar en parte a la circulación y pueden dar lugar a efectos sistémicos (p. ej., temblores con salbutamol). Se puede limitar esta absorción modificando químicamente el fármaco. Por ejemplo, el **ipratropio,** un antagonista de los receptores muscarínicos (capítulos 13 y 28), es un compuesto de amonio cuaternario análogo de la atropina. Se usa como broncodilatador inhalado, ya que se absorbe poco y produce escasos efectos adversos sistémicos.

ADMINISTRACIÓN MEDIANTE INYECCIÓN

La inyección intravenosa es la vía más rápida e infalible de administración de fármacos. La inyección de un bolo logra una concentración muy alta del fármaco, primero en el corazón derecho y los vasos pulmonares y después en la circulación sistémica. La concentración máxima que se alcanza en los tejidos depende sobre todo de la velocidad de inyección. La administración mediante infusión intravenosa continua evita las incertidumbres que conlleva la absorción en otros lugares, así como los valores máximos elevados de concentración plasmática que origina la inyección en bolo.

La inyección subcutánea o intramuscular suele producir un efecto más rápido que la administración oral, pero la velocidad de absorción depende en gran medida del lugar de inyección y del flujo sanguíneo local. Los factores que limitan la velocidad de absorción en el punto de inyección son:

- La difusión a través del tejido.
- La eliminación por la circulación local.

La absorción en el lugar de la inyección aumenta con el flujo sanguíneo. La *hialuronidasa* (una enzima que degrada la matriz intracelular e incrementa la difusión) aumenta también la absorción en el lugar de inyección. Por otro lado, la absorción es menor en los pacientes con insuficiencia circulatoria («choque») en quienes la perfusión tisular se encuentra disminuida (capítulo 22).

MÉTODOS PARA RETRASAR LA ABSORCIÓN

Es posible que convenga retrasar la absorción, ya sea para producir un efecto local o prolongar la acción sistémica. Por ejemplo, la adición de adrenalina (epinefrina) a un anestésico local reduce su absorción hacia la circulación general. Esto permite prolongar el efecto anestésico (capítulo 43). La formulación de insulina con protamina o cinc configura una forma de acción prolongada (capítulo 31). La penicilina procaína (capítulo 51) es una sal poco soluble de la **penicilina;** cuando se inyecta en suspensión acuosa se absorbe lentamente y origina un efecto prolongado. La esterificación de las hormonas esteroideas (p. ej., acetato de medroxiprogesterona, propionato de testosterona; capítulo 35) y los antipsicóticos (p. ej., decanoato de flufenacina; capítulo 46) incrementa su liposolubilidad y ralentiza su absorción cuando se inyectan en solución oleosa.

Otro método empleado para lograr la absorción lenta y continua de ciertas hormonas esteroideas (p. ej., **estradiol;** capítulo 35) es el implante subcutáneo del fármaco en forma de *pellets* sólidos. La velocidad de absorción es proporcional a la superficie del implante.

INYECCIÓN INTRATECAL

La inyección de un fármaco en el espacio subaracnoideo a través de una aguja de punción lumbar se utiliza en casos muy concretos. Este método se emplea para administrar **metotrexato** (capítulo 56) durante el tratamiento de determinadas leucemias infantiles y prevenir las recidivas en el SNC. La anestesia regional puede inducirse mediante la aplicación intratecal de un anestésico local como la **bupivacaína** (v. capítulo 43); también se pueden administrar de este modo los analgésicos opioides (capítulo 42). El **baclofeno** (un análogo del ácido gammaaminobutírico [GABA]; capítulo 38) se usa para combatir los espasmos musculares incapacitantes. Se ha administrado

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

por vía intratecal para reducir sus efectos adversos. Algunos antibióticos (p. ej., aminoglucósidos) atraviesan muy lentamente la barrera hematoencefálica y en algunas circunstancias clínicas especiales en las que resultan esenciales (p. ej., en infecciones del sistema nervioso por bacterias resistentes a otros antibióticos) se aplican por vía intratecal o directamente en los ventrículos cerebrales a través de un depósito de reserva.

INYECCIÓN INTRAVÍTREA

El **ranibizumab** (fragmento de anticuerpo monoclonal que se une al factor de crecimiento endotelial vascular; capítulo 22) se administra mediante inyección intravítrea para el tratamiento oftalmológico de pacientes con degeneración macular relacionada con la edad.

Absorción y biodisponibilidad de los fármacos

- Los fármacos muy poco liposolubles, incluidos los ácidos y bases fuertes, suelen absorberse mal a través del intestino.
- Algunos fármacos (p. ej., **levodopa**) se absorben por una transferencia mediada por transportadores.
- La absorción intestinal depende de muchos factores, como:
  - La motilidad gastrointestinal.
  - El pH gastrointestinal.
  - El tamaño de las partículas.
  - Las interacciones fisicoquímicas con el contenido intestinal (p. ej., la interacción química entre el calcio y las tetraciclinas).
- La biodisponibilidad es la fracción de una dosis ingerida de fármaco que accede a la circulación sistémica. Puede ser baja debido a que la absorción es incompleta o a que el fármaco es metabolizado en la pared intestinal o el hígado antes de llegar a la circulación sistémica.
- La bioequivalencia significa que, si se sustituye un preparado farmacológico por otro, no aparecen consecuencias clínicas indeseables.

DISTRIBUCIÓN DE LOS FÁRMACOS EN EL ORGANISMO

COMPARTIMENTOS LÍQUIDOS DEL ORGANISMO

El agua corporal se reparte entre cuatro compartimentos fundamentales (fig. 8.11). El porcentaje de peso del agua corporal total oscila entre el 50 y el 70% y es algo menor en las mujeres que en los hombres.

El líquido extracelular comprende el plasma sanguíneo (aproximadamente el 4,5% del peso corporal), el líquido intersticial (16%) y la linfa (1,2%). El líquido intracelular (30-40%) representa la suma del contenido líquido de todas las células del organismo. El líquido transcelular (2,5%) incluye los líquidos cefalorraquídeo, intraocular, peritoneal, pleural y sinovial, así como las secreciones digestivas. El feto puede considerarse también un tipo especial de compartimento transcelular. Dentro de cada uno de estos compartimentos acuosos, las moléculas de fármaco suelen encontrarse en solución libre y en forma combinada; además, los fármacos que son ácidos o bases débiles existen en una mezcla en equilibrio de las formas cargadas y sin carga, cuyo punto de equilibrio depende del pH.

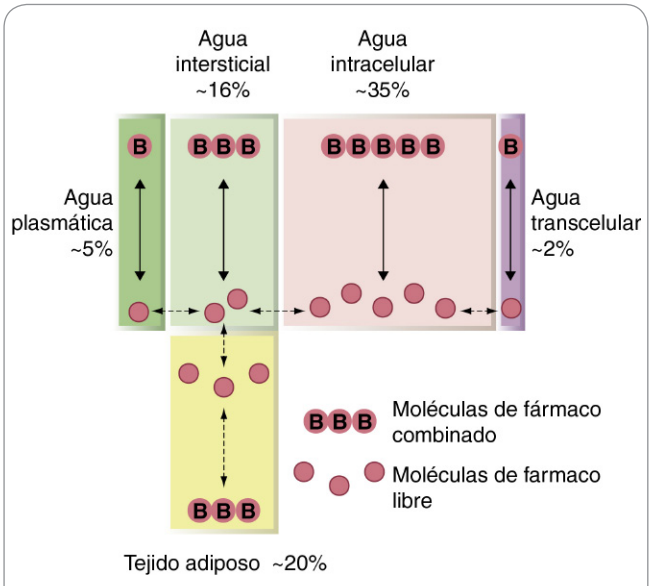


Fig. 8.11 Los principales compartimentos líquidos del organismo, expresados en forma de porcentaje del peso corporal. Las moléculas farmacológicas se encuentran en forma libre o combinada en cada compartimento, pero únicamente el fármaco libre puede moverse entre ellos.

Por consiguiente, la distribución en equilibrio entre los diferentes compartimentos depende de:

- La permeabilidad a través de las barreras tisulares.
- El grado de unión dentro de los compartimentos.
- El reparto en función del pH.
- El reparto grasa:agua.

Para pasar de los compartimentos transcelulares al intracelular, un fármaco debe atravesar una barrera celular, siendo la barrera hematoencefálica un ejemplo especialmente importante.

BARRERA HEMATOENCEFÁLICA

El concepto de barrera hematoencefálica fue propuesto por Paul Ehrlich para explicar el hecho de que un colorante inyectado intravenosamente tiñese la mayoría de los tejidos, mientras que el cerebro permanecía sin teñir. La barrera está constituida por una capa continua de células endoteliales conectadas por uniones estrechas y rodeadas de pericitos. Debido a ello, el cerebro es inaccesible para muchos fármacos que poseen una liposolubilidad insuficiente para atravesar la barrera hematoencefálica, incluidos muchos antineoplásicos y algunos antibióticos como los aminoglucósidos. Sin embargo, la inflamación puede alterar la integridad de la barrera hematoencefálica y permitir que accedan al cerebro sustancias que normalmente no atraviesan esa barrera (fig. 8.12); así, por ejemplo, se puede administrar penicilina (capítulo 51) intravenosa (en lugar de intratecal) para tratar una meningitis bacteriana (que se acompaña de una inflamación intensa).

Por otra parte, la barrera es permeable en algunas partes del SNC, como la *zona gatillo de los quimiorreceptores.* Esto permite el uso de **domperidona,** un antiemético antagonista de los receptores de dopamina (capítulos 30 y 40), que no atraviesa la barrera hematoencefálica pero accede a la zona gatillo de los quimiorreceptores, para prevenir las náuseas provocadas por agonistas dopaminérgicos, como la **apomorfina,** cuando se utilizan para tratar la enfermedad de Parkinson avanzada. Esto se consigue sin pérdida de la eficacia, ya que a los receptores de dopamina de los ganglios basales solo pueden acceder los fármacos que atraviesan la barrera hematoencefálica.

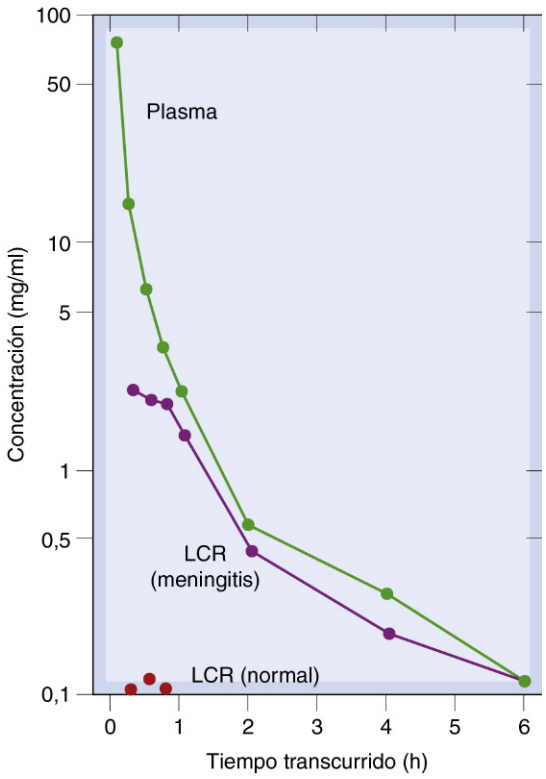


Fig. 8.12 Concentraciones en plasma y líquido cefalorraquídeo de un antibiótico (tienamicina) tras la administración de una dosis intravenosa (25 mg/kg). En conejos normales, el fármaco no accede al líquido cefalorraquídeo (LCR), mientras que en animales con meningitis experimental por *Escherichia coli*, la concentración de fármaco en el LCR se aproxima a la plasmática. *(Tomado de Patamasucon P, McCracken Jr GH 1973 Antimicrob Agents Chemother 3, 270.)*

El **bromuro de metilnaltrexona** es un antagonista de los receptores μ-opioides de acción periférica utilizado en el tratamiento del estreñimiento inducido por opioides en pacientes que requieran opioides como tratamiento paliativo. Presenta una absorción gastrointestinal limitada y no atraviesa la barrera hematoencefálica, por lo que no bloquea los efectos deseados de los opioides sobre el SNC. Algunos péptidos, como la bradicinina y las encefalinas, aumentan la permeabilidad de la barrera hematoencefálica. Se está investigando la posibilidad de aprovechar este fenómeno para incrementar la penetración de los fármacos antineoplásicos durante el tratamiento de los tumores cerebrales. Por otra parte, el estrés intenso hace que la barrera hematoencefálica sea permeable a fármacos como la **piridostigmina** (capítulo 13), que normalmente actúan en la periferia.[2]

VOLUMEN DE DISTRIBUCIÓN

El volumen de distribución aparente, V_d (v. capítulo 10), se define como el volumen necesario para contener la cantidad total del fármaco en el organismo (Q) en la misma concentración que en el plasma (C_p):

$$V_d = \frac{Q}{C_p}$$

Se pueden distinguir algunas pautas generales, pero no conviene identificar un determinado rango de valores de V_d con el de un compartimento anatómico específico. Los fármacos pueden actuar en concentraciones muy bajas en el compartimento donde están presentes sus receptores. Por ejemplo, la insulina tiene un V_d parecido al volumen de agua plasmática, pero ejerce sus efectos en el músculo, el tejido adiposo y el hígado a través de receptores que están expuestos al líquido intersticial, no al plasma (capítulo 31).

FÁRMACOS LIMITADOS EN GRAN PARTE AL COMPARTIMENTO PLASMÁTICO

El volumen plasmático es de unos 0,05 l/kg de peso corporal. Algunos fármacos, como la **heparina** (capítulo 24), quedan limitados al plasma debido a que su molécula es muy grande y no atraviesan con facilidad la pared capilar. Es más frecuente que la retención de un fármaco en el plasma tras la administración de una sola dosis se deba a que se une intensamente a las proteínas plasmáticas. No obstante, es el fármaco libre en el líquido intersticial el que ejerce el efecto farmacológico. Tras la aplicación de dosis repetidas, se alcanza un equilibrio y aumenta el V_d medido. Algunos colorantes, como el azul de Evans, se unen con tanta fuerza a la albúmina plasmática que su V_d se utiliza experimentalmente para medir el volumen plasmático.

FÁRMACOS DISTRIBUIDOS EN EL COMPARTIMENTO EXTRACELULAR

El volumen extracelular total asciende a 0,2 l/kg y este es el V_d aproximado para muchos compuestos polares, como el vecuronio (capítulo 13), la **gentamicina** y la **carbenicilina** (capítulo 51). Estos fármacos no penetran fácilmente en las células debido a su escasa liposolubilidad y tampoco atraviesan libremente las barreras hematoencefálica o placentaria. Muchos biofármacos macromoleculares, en especial los anticuerpos monoclonales (capítulo 59), se distribuyen por el espacio extracelular y acceden a receptores de la membrana plasmática, pero no penetran en las células. Los biofármacos a base de ácidos nucleicos que actúan sobre el ADN o ARN intracelular a menudo se empaquetan en sistemas especiales de administración (v. más adelante) que facilitan su acceso al interior de la célula, con frecuencia en cantidades bajas que, no obstante, son suficientes para ejercer sus efectos sobre la síntesis de proteínas.

DISTRIBUCIÓN POR EL AGUA CORPORAL

El agua corporal total equivale a 0,55 l/kg. Esta cifra se aproxima a la distribución de muchos fármacos que atraviesan fácilmente las barreras celulares, como la **difenilhidantoína** (capítulo 45) y el **etanol** (capítulo 49). La unión del fármaco fuera del compartimento plasmático, o su acumulación en el tejido adiposo, incrementa el V_d por encima del agua corporal total. Por consiguiente, también existen muchos fármacos con un V_d superior al volumen corporal total, como la morfina (capítulo 42), los antidepresivos tricíclicos (capítulo 47) y el **haloperidol** (capítulo 46). Estos fármacos no se eliminan bien del organismo mediante hemodiálisis, la cual, por consiguiente, resulta inútil en el tratamiento de las sobredosis de estas sustancias.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS QUE ALTERAN LA ABSORCIÓN

La absorción digestiva se enlentece con fármacos que inhiben el vaciamiento gástrico, como opioides y atropina, y se acelera

[2]Se ha invocado este mecanismo para explicar los síntomas centrales de inhibición de la colinesterasa que experimentaron algunos soldados durante la Guerra del Golfo. Estos soldados pueden haber estado expuestos a inhibidores de la colinesterasa (desarrollados como armas químicas y también usados por vía externa durante el conflicto para prevenir las infestaciones de insectos) en una situación de estrés bélico.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Distribución de los fármacos

- Los compartimentos más importantes son:
  - Plasma (5% del peso corporal).
  - Líquido intersticial (16%).
  - Líquido intracelular (35%).
  - Líquido transcelular (2%).
  - Tejido adiposo (20%).
- El volumen de distribución (V_d) se define como el volumen que contendría la cantidad total de fármaco en el organismo a una concentración equivalente a la plasmática.
- Los fármacos no liposolubles quedan limitados fundamentalmente al plasma y los líquidos intersticiales; la mayoría de ellos no acceden al cerebro tras la administración de una dosis aguda.
- Los fármacos liposolubles acceden a todos los compartimentos y pueden acumularse en el tejido adiposo.
- En el caso de los fármacos que se acumulan fuera del compartimento plasmático (p. ej., en el tejido adiposo o unidos a otros tejidos), el V_d puede superar el volumen corporal total.

por aquellos que aligeran el vaciamiento (p. ej., metoclopramida; v. capítulo 30). Además, es posible que el fármaco A interaccione física o químicamente con el fármaco B en el intestino, de tal modo que se inhiba la absorción de B. Por ejemplo, tanto el Ca^{2+} como el Fe^{2+} forman complejos insolubles con las **tetraciclinas** que retrasan su absorción; la **colestiramina,** una resina que se une a los ácidos biliares, también se une a varios fármacos (p. ej., warfarina, digoxina), e impide su absorción si se administran a la vez. Otro ejemplo es la adición de **adrenalina** a las inyecciones de anestésicos locales; la vasoconstricción resultante ralentiza la absorción del anestésico, prolongando así su efecto local (capítulo 43).

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS QUE ALTERAN LA DISTRIBUCIÓN

Un fármaco puede alterar la distribución de otro al competir por un sitio de unión común en la albúmina plasmática o en proteínas tisulares, pero esas interacciones casi nunca son clínicamente relevantes, a no ser que se acompañen de un efecto sobre la eliminación del fármaco (v. capítulo 9). El desplazamiento de un fármaco de sus sitios de unión en el plasma o los tejidos aumenta transitoriamente la concentración de fármaco libre (no unido), pero esto se sigue de una mayor eliminación, de modo que se alcanza un nuevo estado de equilibrio en el que la concentración total del primer fármaco en el plasma es menor, aunque la concentración de fármaco libre es similar a la que había antes de introducir el fármaco «que desplaza». Las consecuencias con relevancia clínica potencial son:

- Toxicidad secundaria al incremento transitorio de la concentración del fármaco libre antes de alcanzar el nuevo estado de equilibrio.
- Si se está ajustando la dosis de acuerdo con las mediciones de la concentración plasmática total, hay que tener en cuenta que el rango de concentraciones terapéuticas variará con la administración conjunta de un fármaco que desplace al primero.
- Cuando el fármaco que desplaza al primero reduce además su eliminación, de modo que la concentración libre aumenta no solo de forma aguda, sino también crónicamente en el nuevo estado de equilibrio, pueden producirse efectos tóxicos graves.

Aunque muchos fármacos presentan una considerable afinidad por la albúmina plasmática y, por tanto, podría esperarse que interactuasen de alguna de estas formas, existen pocos ejemplos de interacciones de este tipo que tengan importancia clínica. Entre los fármacos que se unen a proteínas y se administran en dosis suficientemente elevadas para actuar como productos desplazantes se encuentran varias *sulfamidas* y el **hidrato de cloral;** el ácido tricloroacético, un metabolito del hidrato de cloral, se une con mucha afinidad a la albúmina plasmática. En neonatos prematuros con ictericia, el desplazamiento de la bilirrubina de su sitio de unión a la albúmina causado por estos fármacos puede tener consecuencias clínicas desastrosas: el metabolismo hepático de la bilirrubina no está desarrollado en el prematuro, por lo que la bilirrubina libre puede cruzar la barrera hematoencefálica inmadura y causar querníctero (impregnación de los núcleos basales con la bilirrubina). Esto produce una alteración permanente e incapacitante del movimiento conocida como coreoatetosis, que se caracteriza por movimientos involuntarios de torsión y rotación de las extremidades en el niño.

La dosis de fenitoína se ajusta en función de su concentración en el plasma, pero esas mediciones no diferencian habitualmente entre fenitoína unida y libre (es decir, reflejan la concentración total del fármaco). La introducción de un fármaco que desplace a la fenitoína en un paciente epiléptico cuya enfermedad esté estabilizada con este antiepiléptico (capítulo 45) reduce la concentración plasmática total de fenitoína debido a una mayor eliminación del fármaco libre, pero no hay pérdida de eficacia, porque la concentración de fenitoína no unida (activa) en el nuevo estado de equilibrio no varía. Si no se tiene en cuenta que el intervalo terapéutico de la concentración plasmática ha quedado reducido de esta forma, es posible que se prescriba una dosis mayor que causaría efectos adversos.

Hay varios ejemplos de fármacos que alteran la unión a proteínas y reducen además la eliminación del fármaco desplazado, causando interacciones clínicamente relevantes. Los *salicilatos* desplazan al **metotrexato** de los sitios de unión de la albúmina y reducen su secreción en la nefrona al competir por el transportador de aniones orgánicos (TAO; capítulo 9). La **quinidina** y otros antiarrítmicos, como el **verapamilo** y la **amiodarona** (capítulo 21), desplazan a la digoxina de sus sitios de unión en tejidos al mismo tiempo que reducen su excreción renal; en consecuencia, pueden causar arritmias graves debidas a la toxicidad de la digoxina.

SISTEMAS ESPECIALES DE ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS

Son varios los abordajes que ya se emplean, o que están en fase de desarrollo, para mejorar la administración de los fármacos y la localización de los mismos en el tejido diana. Entre ellos se cuentan los siguientes:

- Profármacos.
- Nanopartículas biológicamente erosionables.
- Conjugados anticuerpo-fármaco.
- Empaquetado en liposomas.
- Implantes recubiertos.

PROFÁRMACOS

Los profármacos son precursores inactivos que son metabolizados a metabolitos activos; se describen en el capítulo 9. Algunos de los ejemplos utilizados en la práctica clínica no han demostrado efectos beneficiosos obvios y solo de forma retrospectiva se ha descubierto que eran profármacos, sin que hubieran sido diseñados con tal intención. Sin embargo, algunos presentan ventajas. Por ejemplo, la **ciclofosfamida**

(v. capítulo 56) es un citotóxico que se activa solo después de ser metabolizado en el hígado; por consiguiente, se puede administrar por vía oral sin producir lesiones graves en el epitelio gastrointestinal. La levodopa se absorbe en el tubo digestivo y atraviesa la barrera hematoencefálica mediante un mecanismo de transporte de aminoácidos antes de convertirse en dopamina activa en las terminaciones nerviosas de los ganglios basales (capítulo 40). La **zidovudina** solo se convierte en su metabolito trifosfato activo por fosforilación en las células que contienen la transcriptasa inversa correspondiente, lo que le confiere citotoxicidad selectiva contra las células infectadas por el VIH (capítulo 52). El **valaciclovir** y el **famciclovir** son profármacos estéricos de profármacos: de **aciclovir** y **penciclovir,** respectivamente. Tienen una biodisponibilidad mayor que la de aciclovir y penciclovir, cada uno de los cuales se convierte en el metabolito activo correspondiente en las células infectadas por los virus (capítulo 52). La **diacetilmorfina** («heroína») es un profármaco que atraviesa la barrera hematoencefálica más rápido incluso que sus metabolitos activos morfina y 6-monoacetilmorfina (capítulo 42), lo que explica el mayor «subidón» que produce y, por tanto, su potencial de abuso más acentuado.

El uso de profármacos apropiados permitiría en teoría solventar otros problemas; por ejemplo, la inestabilidad de los fármacos a pH gástrico, la irritación gástrica directa (el ácido acetilsalicílico fue sintetizado en el siglo XIX con la intención expresa de conseguir un profármaco del ácido salicílico que fuera bien tolerado por vía oral), la imposibilidad de atravesar la barrera hematoencefálica, etc. No obstante, los progresos son muy lentos y los diseñadores de profármacos más optimistas «deberán tener en cuenta que la reacción normal de un organismo a una sustancia extraña consiste en quemarla para alimentarse».

NANOPARTÍCULAS BIOLÓGICAMENTE EROSIONABLES

▼Se pueden preparar microesferas de polímeros biológicamente erosionables (v. Varde y Pack, 2004) que se adhieran al epitelio mucoso del intestino. Estas microesferas pueden cargarse con fármacos, incluidas sustancias de peso molecular elevado, para mejorar su absorción a través del epitelio mucoso absorbente y del epitelio que recubre las placas de Peyer. Varias nanopartículas de polímeros, que pueden ser cargadas con moléculas de fármaco y dirigidas a tejidos específicos, están en desarrollo para muchas aplicaciones terapéuticas (v. Singh y Lillard, 2008), con particular atención al direccionamiento de los fármacos citotóxicos específicamente hacia las células cancerosas (v. capítulo 56).

CONJUGADOS ANTICUERPO-FÁRMACO

▼Uno de los objetivos que persigue la quimioterapia oncológica es el de potenciar la selectividad de los citotóxicos (v. capítulo 56). Una posibilidad muy interesante consiste en combinar el fármaco con un anticuerpo dirigido contra un antígeno tumoral específico, que se una selectivamente a las células del tumor.

EMPAQUETADO EN LIPOSOMAS

▼Los liposomas son unas vesículas de 0,1-1 μm de diámetro producidas por la vibración sonora de una suspensión acuosa de fosfolípidos. Se pueden rellenar de fármacos no liposolubles, que permanecen en su interior hasta que el liposoma se rompe. Los liposomas son captados por las células reticuloendoteliales, especialmente en el hígado. También se concentran en los tumores malignos y cabe la posibilidad de administrar selectivamente fármacos mediante este sistema. Existe un preparado liposómico de **anfotericina,** un antimicótico usado para tratar micosis sistémicas (capítulo 53), que es menos nefrotóxico y mejor tolerado que la presentación convencional, aunque bastante más caro. Existe una formulación de acción prolongada de **doxorubicina** encapsulada en liposomas para el tratamiento de neoplasias malignas (incluidos el cáncer de ovario y el mieloma), y el **paclitaxel** está disponible unido a albúmina en una formulación de nanopartículas que se usa en el cáncer de mama (capítulo 56). Se están empleando nanopartículas lipídicas para hacer llegar preparados de ARN pequeño de interferencia que están en desarrollo para múltiples indicaciones potenciales (capítulo 59). En el futuro podremos dirigir fármacos o genes selectivamente a una diana concreta incorporando moléculas de anticuerpos a las membranas liposómicas.

IMPLANTES RECUBIERTOS

▼Se han desarrollado cubiertas impregnadas que permiten la administración localizada de fármacos a partir de implantes. Como ejemplos cabe citar la aplicación de hormonas en el endometrio mediante dispositivos intrauterinos y la administración de productos antitrombóticos y antiproliferativos (fármacos o radiofármacos) en las arterias coronarias mediante *endoprótesis vasculares* (dispositivos tubulares introducidos a través de un catéter tras dilatar una arteria coronaria enferma con un globo hinchable). Las endoprótesis permiten reducir la incidencia de reestenosis, aunque esta aún puede aparecer en el borde del dispositivo. Los resultados obtenidos en estudios recientes con endoprótesis recubiertas de fármacos, como el **sirolimús** (un inmunodepresor potente; v. capítulo 26), incluidos en una superficie de polímero indican que podrían evitar este problema clínico tan importante.

BIBLIOGRAFÍA Y LECTURAS RECOMENDADAS

Bibliografía

EMEA, 2009. Guideline on the investigation of bioequivalence. <www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003011.pdf>.(accessed 8 April 2014).

Singh, R., Lillard, J.W., 2008. Nanoparticle-based targeted drug delivery. Exp. Mol. Pathol. 86, 215-223.

Varde, N.K., Pack, D.W., 2004. Microspheres for controlled release drug delivery. Exp. Opin. Biol. Ther. 4, 35-51.

Absorción de fármacos

Bailey, D.G., 2010. Fruit juice inhibition of uptake transport: a new type of food–drug interaction. Br. J. Clin. Pharmacol. 70, 645-655.

De Gorter, M.K., Xia, C.Q., Yang, J.J., Kim, R.B., 2012. Drug transporters in drug efficacy and toxicity. Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 52, 249-273.

Distribución de fármacos (incluida la barrera hematoencefálica)

Ciarimboli, G., 2008. Organic cation transporters. Xenobiotica 38, 936-971. *(Discusses species- and tissue-specific distribution of different OCT isoforms and polymorphisms in OCTs as a source of variation in drug response)*

Hediger, M.A., Romero, M.F., Peng, J.-B., et al.,2004. The ABCs of solute carriers: physiological, pathological and therapeutic implications of human membrane transport proteins. Pflug. Arch. 447, 465-468.

Miller, D.S., Bauer, B., Hartz, A.M.S., 2008. Modulation of P-glycoprotein at the blood–brain barrier: opportunities to improve central nervous system pharmacotherapy. Pharmacol. Rev. 60, 196-209.

Administración de fármacos

Huttunen, K.M., Raunio, H., Rautio, J., 2011. Prodrugs – from serendipity to rational design. Pharmacol. Rev. 63, 750-771.

Moghuini, S.M., Hunter, A.C., Andersen, T.L., 2012. Factors controlling nanoparticle pharmacokinetics: an integrated analysis and perspective. Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 52, 481-503.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

9 Metabolismo y eliminación de los fármacos

RESUMEN

En el presente capítulo describimos las fases 1 y 2 del metabolismo farmacológico, destacando la importancia del sistema monooxigenasa citocromo P450. A continuación nos ocuparemos de los procesos de excreción biliar y circulación enterohepática de los fármacos, y de las interacciones farmacológicas debidas a inducción o inhibición del metabolismo. Describiremos la eliminación renal de los fármacos y de sus metabolitos, considerando las interacciones farmacológicas debidas a dicho mecanismo.

INTRODUCCIÓN

La eliminación farmacológica consiste en la desaparición irreversible de un fármaco presente en el organismo; se produce en dos procesos: *metabolismo* y *excreción*. El metabolismo consta del anabolismo y el catabolismo, es decir, de la constitución y de la descomposición de las sustancias por conversión enzimática de una entidad química en otra en el interior del cuerpo, mientras que la excreción es la eliminación del cuerpo de un fármaco o de sus metabolitos. Las vías principales son:

- Los riñones.
- El sistema hepatobiliar.
- Los pulmones (importantes para los anestésicos volátiles/gaseosos).

La mayoría de los fármacos abandonan el cuerpo con la orina, ya sea sin modificaciones o en forma de metabolitos polares. Algunos son secretados a la bilis por el hígado, pero la mayoría se reabsorbe después en el intestino. No obstante, existen casos (p. ej., **rifampicina;** capítulo 51) en los que se elimina por vía fecal una parte considerable del fármaco sin modificar en los individuos sanos, de modo que la eliminación fecal de fármacos como la **digoxina,** que se excretan normalmente por la orina (capítulo 21), adquiere cada vez más importancia en los pacientes con insuficiencia renal avanzada. A través de los pulmones se excretan solo los productos gaseosos o muy volátiles (p. ej., anestésicos generales; capítulo 41). También se excretan pequeñas cantidades de algunos fármacos en secreciones como la leche y el sudor. La eliminación por estas vías es cuantitativamente insignificante en comparación con la excreción renal, aunque la excreción a través de la leche resulta importante a veces debido a los efectos sobre el lactante (www.fpnotebook.com/ob/Pharm/MdctnsInLctn.htm).

Los riñones no eliminan bien las sustancias lipófilas. Debido a ello, la mayoría de los fármacos lipófilos se metabolizan a productos más polares, que se excretan después por la orina. El metabolismo farmacológico tiene lugar fundamentalmente en el hígado, especialmente por el sistema del citocromo P450 (CYP). Algunas enzimas del sistema P450 son extrahepáticas y desempeñan una función relevante en la biosíntesis de las hormonas esteroideas (capítulo 33) y los eicosanoides (capítulo 18), aunque en este capítulo nos centraremos en el catabolismo farmacológico efectuado por el sistema P450 hepático.

METABOLISMO DE LOS FÁRMACOS

Los animales han desarrollado sistemas muy complejos que eliminan sustancias químicas extrañas («xenobióticos»), incluidas los carcinógenos y las toxinas presentes en las plantas venenosas. Los fármacos representan un caso especial de sustancias químicas extrañas y, al igual que los alcaloides vegetales, suelen manifestar una *quiralidad* peculiar (es decir, existe más de un estereoisómero), lo que influye en su metabolismo general. El metabolismo farmacológico depende de dos tipos de reacciones bioquímicas, conocidas como de fase 1 y de fase 2. A menudo, se suceden de manera secuencial. Ambas fases reducen la liposolubilidad y, en consecuencia, aumentan la eliminación renal.

REACCIONES DE FASE 1

Las reacciones de fase 1 (p. ej., oxidación, reducción o hidrólisis) son catabólicas y los productos suelen tener una mayor reactividad química; por consiguiente, a veces resultan paradójicamente más tóxicos o carcinógenos que el fármaco original. Las reacciones de tipo 1 suelen introducir en la molécula un grupo relativamente reactivo, como el grupo hidroxilo (un proceso conocido como «funcionalización»). Este grupo sirve de punto de ataque para que el sistema de conjugación incluya un grupo sustituyente como el glucurónido (fig. 9.1), lo que explica por qué las reacciones de fase 1 preceden de manera muy frecuente a las reacciones de fase 2. El hígado es especialmente importante en las reacciones de fase 1. Numerosas enzimas hepáticas metabolizadoras de fármacos, incluidas las enzimas CYP, están alojadas en el retículo endoplásmico liso. A menudo se las denomina enzimas microsómicas debido a que, cuando el retículo endoplásmico se somete a homogeneización y centrifugación diferencial, se rompe en fragmentos muy pequeños que solamente sedimentan después de una prolongada centrifugación a alta velocidad, en la fracción microsómica. Para alcanzar estas enzimas metabolizadoras, un fármaco debe atravesar la membrana plasmática. Las moléculas polares hacen esto con menos facilidad que las no polares, excepto en los casos en los que hay mecanismos específicos de transporte (v. capítulo 8). Tal es la razón por la que el metabolismo intracelular es importante para los fármacos liposolubles, mientras que los fármacos polares son excretados en la orina, al menos parcialmente sin modificar.

SISTEMA MONOOXIGENASA P450

Naturaleza, clasificación y mecanismos de las enzimas P450

Las enzimas del citocromo P450 son hemoproteínas y configuran una familia muy extensa («superfamilia») de enzimas relacionadas, aunque diferentes (cada una se designa con el prefijo CYP seguido de una serie de cifras y letras). Estas enzimas se diferencian entre sí por la secuencia de aminoácidos, por estar reguladas por productos inhibidores e inductores (v. más adelante) y por la especificidad de las reacciones que catalizan (v. Anzenbacher, 2007 para revisiones). Los distintos miembros de la familia poseen especificidades de sustrato diferentes, pero a menudo solapadas. El sistema de clasificación vigente

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

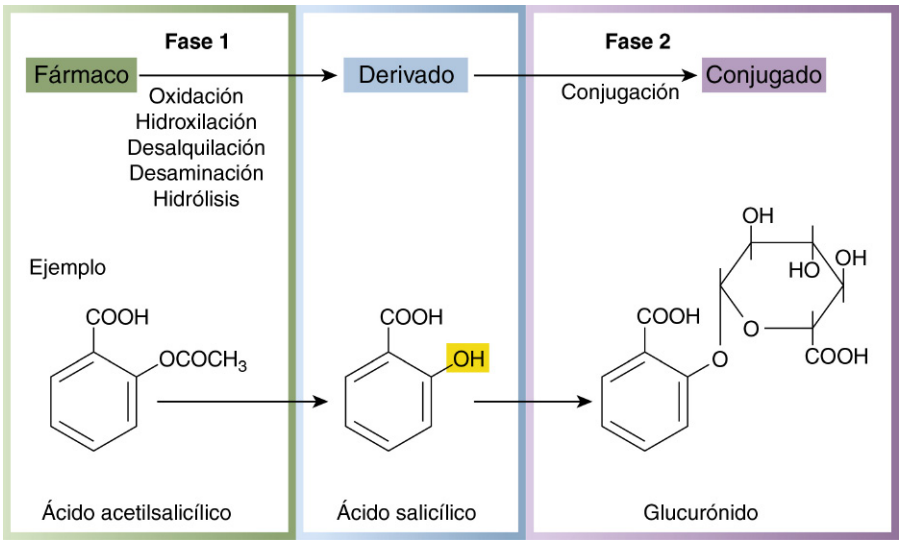


Fig. 9.1 Las dos fases del metabolismo farmacológico.

Tabla 9.1 Ejemplos de fármacos que actúan como sustratos de las isoenzimas P450

Isoenzima P450	Fármacos
CYP1A2	Cafeína, paracetamol (→NAPQI), tacrina, teofilina
CYP2B6	Ciclofosfamida, metadona
CYP2C8	Paclitaxel, repaglinida
CYP2C19	Omeprazol, fenitoína
CYP2C9	Ibuprofeno, tolbutamida, warfarina
CYP2D6	Codeína, debrisoquina, S-metoprolol
CYP2E1	Alcohol, paracetamol
CYP3A4, 5, 7	Ciclosporina, nifedipino, indinavir, simvastatina

Adaptado de http://medicine.iupui.edu/flockhart/table.htm

se basa en las similitudes entre las secuencias de aminoácidos como resultado de la purificación y la clonación de las enzimas P450. Se han descrito 74 familias de genes CYP, tres de las cuales (CYP1, CYP2 y CYP3) participan en el metabolismo de fármacos en el hígado humano. En la tabla 9.1 se muestran ejemplos de fármacos que sirven de sustrato a algunas destacadas isoenzimas del sistema P450. Para la oxidación catalizada por la monooxigenasa del sistema P450 se necesita el fármaco (sustrato, «DH»), la enzima P450, oxígeno molecular, NADPH y NADPH-P450 reductasa (una flavoproteína). El mecanismo depende de un ciclo complejo (fig. 9.2), pero el efecto de la reacción es bastante simple: la adición de un átomo de oxígeno (procedente del oxígeno molecular) al fármaco para formar un producto hidroxilado (DOH), mientras el otro átomo de oxígeno se convierte en agua.

▼ Las enzimas del sistema P450 poseen propiedades espectrales peculiares y las formas reducidas se combinan con monóxido de carbono para dar lugar a un compuesto rosado (de ahí la «P», de «*pink*») con unos valores máximos de absorción cercanos a 450 nm

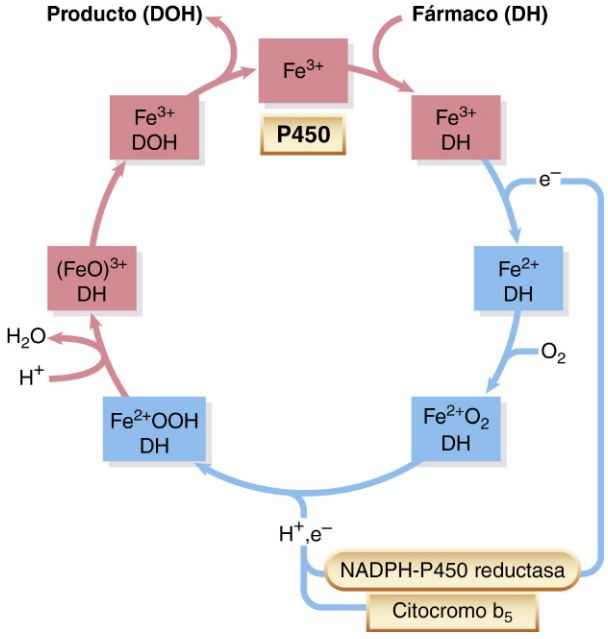


Fig. 9.2 El ciclo de la monooxigenasa P450. Cada rectángulo azul o rosa representa una molécula única de citocromo P450 sometida a un ciclo catalítico. La P450, que contiene hierro férrico (Fe^{3+}), se combina con una molécula de fármaco (DH), recibe un electrón de la NADPH-P450 reductasa, que reduce el hierro a Fe^{2+}, se combina con oxígeno molecular, un protón y un segundo electrón (procedente de la NADPH-P450 reductasa o del citocromo b_5) para formar un complejo $Fe^{2+}OOH$–DH. Este se combina con otro protón para formar agua y un complejo oxeno férrico $(FeO)^{3+}$–DH. El $(FeO)^{3+}$ extrae un átomo de hidrógeno de DH y forma un par de radicales libres de vida corta (v. texto), se libera del complejo de fármaco oxidado (DOH) y regenera la enzima P450.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

(intervalo 447-452 nm). La primera prueba de que existían varias formas de CYP se obtuvo al observar que el tratamiento de ratas con 3-metilcolantreno (3-MC), un inductor (v. más adelante), desplazaba el valor máximo de absorción de 450 a 448 nm. La isoforma de la enzima inducida por 3-MC absorbe un máximo de luz a una longitud de onda ligeramente inferior a la no inducida.

P450 y variabilidad biológica

Existen importantes variaciones entre especies en la expresión y la regulación de las enzimas P450. Por ejemplo, en las vías por las que determinadas aminas heterocíclicas de la dieta (que se forman al cocinar la carne) generan productos genotóxicos interviene un miembro de la superfamilia P450 (CYP1A2) que está presente de manera constitutiva en los seres humanos y las ratas (que presentan tumores de colon tras el tratamiento con esas aminas), pero no en los macacos cangrejeros *(Macaca fascicularis)* –en los que no aparecen–. Estas diferencias entre especies tienen repercusiones cruciales a la hora de elegir las que se van a usar para las pruebas de toxicidad y carcinogenicidad durante el desarrollo de nuevos fármacos para uso en seres humanos.

En las poblaciones humanas hay fuentes importantes de variaciones interindividuales en las enzimas P450 con una repercusión terapéutica notable. Cabe destacar entre ellas los polimorfismos genéticos (secuencias alternativas en un locus de la cadena de ADN –alelos– que persisten en una población durante varias generaciones; capítulo 11). También son importantes los factores ambientales, ya que en la dieta y el entorno existen inductores e inhibidores enzimáticos. Por ejemplo, un componente del zumo de pomelo inhibe el metabolismo de fármacos (con consecuencias potencialmente desastrosas, tales como arritmias cardíacas), mientras que las coles de Bruselas y el humo de los cigarrillos inducen las enzimas P450. Los componentes de la planta medicinal hipérico o hierba de San Juan (capítulo 47) inducen las isoenzimas del CYP450, así como la glucoproteína P (gp-P) (v. capítulo 8). Las interacciones farmacológicas debidas a la alteración del metabolismo de un fármaco provocada por otro son frecuentes y clínicamente relevantes (v. capítulo 11).

No en todas las reacciones de oxidación se ve implicado el sistema P450. Varios fármacos son metabolizados en el plasma (p. ej., hidrólisis del **suxametonio** por la colinesterasa plasmática; capítulo 13), el pulmón (p. ej., varios prostanoides; capítulo 17) o el intestino (p. ej., **tiramina** y **salbutamol**; capítulos 14 y 28). El **etanol** (capítulo 49) es metabolizado por una enzima citoplasmática soluble, la alcohol deshidrogenasa, además de por la CYP2E1. Otras enzimas independientes del P450 que intervienen en la oxidación de los fármacos son la xantina oxidasa, que inactiva la **6-mercaptopurina** (capítulo 56) y la monoaminooxidasa, que inactiva diversas aminas biológicamente activas (p. ej., **noradrenalina,** tiramina y 5-hidroxitriptamina; capítulos 14 y 15).

REACCIONES HIDROLÍTICAS

La hidrólisis (p. ej., del **ácido acetilsalicílico;** v. fig. 9.1) se realiza en el plasma y en muchos tejidos. Tanto los enlaces éster como los amida, estos con menos facilidad, pueden sufrir escisión hidrolítica. En el metabolismo de fase 1, la reducción es menos frecuente que la oxidación, aunque la **warfarina** (capítulo 24) se inactiva por reducción de una cetona a un grupo hidroxilo catalizada por CYP2A6.

REACCIONES DE FASE 2

Las reacciones de fase 2 son sintéticas («anabólicas») e implican conjugación (es decir, unión de un grupo sustituto), lo que suele dar lugar a productos inactivos, aunque hay excepciones (p. ej., el metabolito sulfato activo del **minoxidilo,** activador de los canales de potasio utilizado en el tratamiento de la hipertensión grave –capítulo 22– y para promover el crecimiento del cabello). Las reacciones de fase 2 tienen lugar principalmente en el hígado. Si una molécula de fármaco o producto de fase 1 tiene un «asidero» adecuado (p. ej., un grupo hidroxilo, tiol o amino), es capaz de ser conjugado. El grupo químico insertado puede ser glucuronilo (fig. 9.3), sulfato, metilo o acetilo. El tripéptido glutatión conjuga fármacos o sus metabolitos de fase 1 a través de su grupo sulfhidrilo, como sucede en la desintoxicación del **paracetamol** (v. fig. 57.1). La glucuronidación supone la formación de un compuesto fosfato de alta energía («donante»), difosfato de uridina ácido glucurónico (UDPGA), desde el que se transfiere ácido glucurónico a un átomo rico en electrones (N, O o S) del sustrato, formándose un enlace amida, éster o tiol. La UDP-glucuroniltransferasa, que cataliza estas reacciones, tiene una amplia especificidad de sustrato que abarca muchos fármacos y otras moléculas exógenas. Este mismo sistema conjuga varias sustancias endógenas importantes, como la bilirrubina y los corticoesteroides suprarrenales.

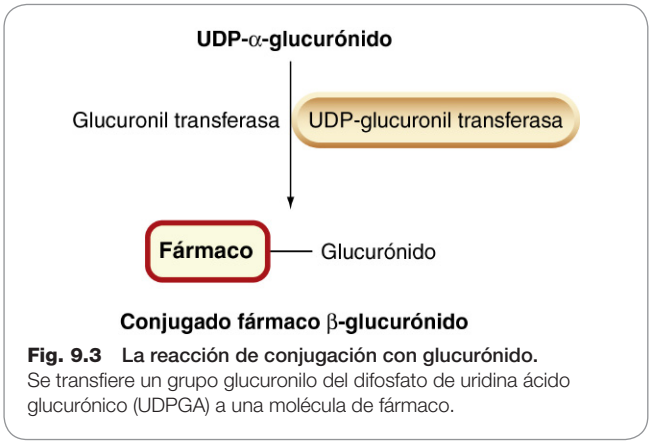


Fig. 9.3 La reacción de conjugación con glucurónido. Se transfiere un grupo glucuronilo del difosfato de uridina ácido glucurónico (UDPGA) a una molécula de fármaco.

En las reacciones de acetilación y metilación, acetil-CoA y S-adenosilo metionina actúan como compuestos donantes, respectivamente. Muchas reacciones de conjugación tienen lugar en el hígado, pero también intervienen otros tejidos, como el pulmón y el riñón.

ESTEREOSELECTIVIDAD

Muchos fármacos de importancia clínica, como el **sotalol** (capítulo 21), la **warfarina** (capítulo 24) y la **ciclofosfamida** (capítulo 56), son combinaciones de estereoisómeros, cuyos componentes difieren tanto en su actividad farmacodinámica como en su metabolismo, que puede seguir vías completamente distintas (v. Campo et al., 2009). Algunas interacciones farmacológicas clínicamente relevantes dependen de una inhibición estereoespecífica del metabolismo de un fármaco por otro (v. tabla 9.6). En algunos casos, la toxicidad de un fármaco se debe fundamentalmente a uno de los estereoisómeros y no necesariamente al que presenta actividad farmacológica. Actualmente, cuando es posible, las autoridades legisladoras obligan a que los nuevos fármacos estén formados por estereoisómeros puros para reducir estas complicaciones.[1]

INHIBICIÓN DE P450

Los inhibidores de P450 se diferencian por su selectividad frente a distintas isoformas de la enzima y se clasifican por su mecanismo de acción. Algunos fármacos compiten por la zona activa pero no se comportan como sustratos (p. ej., la **quinidina** es un

[1]Con buena intención, aunque también se ha puesto en duda la utilidad de los carísimos compuestos «novedosos» que en realidad son tan solo el isómero puro activo de mezclas racémicas bien conocidas y seguras, eso sin tener en cuenta que la interconversión enzimática de los estereoisómeros podría sabotear esa sofisticación química.

potente inhibidor competitivo de la CYP2D6, pero no es sustrato de esta enzima). Entre los inhibidores no competitivos figuran fármacos como el **ketoconazol,** que crea un complejo unido fuertemente a la forma Fe^{3+} del hierro hemo de la CYP3A4, lo que genera una inhibición no competitiva y reversible. Los denominados «inhibidores basados en el mecanismo» deben ser oxidados por una enzima P450. Como ejemplos cabe citar el anticonceptivo oral **gestodeno** (CYP3A4) y el fármaco antihelmíntico **dietilcarbamacina** (CYP2E1). Un producto de oxidación (p. ej., un supuesto producto intermedio epóxido de gestodeno) se une de manera covalente a la enzima y como consecuencia se destruye («inhibición suicida»; v. Pelkonen et al., 2008).

INDUCCIÓN DE ENZIMAS MICROSÓMICAS

Determinados fármacos como la **rifampicina** (capítulo 51), el **etanol** (capítulo 49) y la **carbamacepina** (capítulo 45) potencian la actividad de la oxidasa microsómica y de los sistemas de conjugación cuando se administran repetidamente. Muchas sustancias cancerígenas (p. ej., benzopireno, 3-MC) producen este mismo efecto, que puede ser bastante intenso; en la figura 9.4 se muestra que el metabolismo del benzopireno 2 días después de administrar una dosis única se multiplica casi por 10. Este efecto se denomina *inducción* y se debe a un aumento de la síntesis y/o una disminución de la degradación de enzimas microsómicas (Pelkonen et al., 2008).

La inducción enzimática puede incrementar la toxicidad y la carcinogenicidad de un fármaco, ya que algunos metabolitos de fase 1 son tóxicos o carcinógenos; el paracetamol representa un destacado ejemplo de un fármaco con un metabolismo de gran toxicidad (v. capítulo 57). La inducción enzimática se aprovecha terapéuticamente en la administración de **fenobarbital** a recién nacidos prematuros con el fin de inducir la glucuroniltransferasa, aumentando así la conjugación de la bilirrubina y reduciendo el riesgo de querníctero (fijación y lesión neurológica de los ganglios basales por la bilirrubina, capítulo 8).

▼No se conoce totalmente el mecanismo de inducción, pero se parece al que interviene en la acción de los esteroides y otras hormonas que se unen a receptores nucleares (v. capítulo 3). Los inductores mejor estudiados son los hidrocarburos aromáticos policíclicos (p. ej., 3-MC), que se unen al dominio de unión a ligandos de una proteína soluble, denominado receptor de hidrocarburos aromáticos (AhR). Este complejo es transportado hasta el núcleo por un translocador nuclear del AhR donde se une a su sitio de respuesta en el ADN, favoreciendo la transcripción del gen CYP1A1. Además de potenciar la transcripción, algunos inductores (p. ej., el etanol, que induce CYP2E1 en los seres humanos) estabilizan el ARNm o la propia proteína P450.

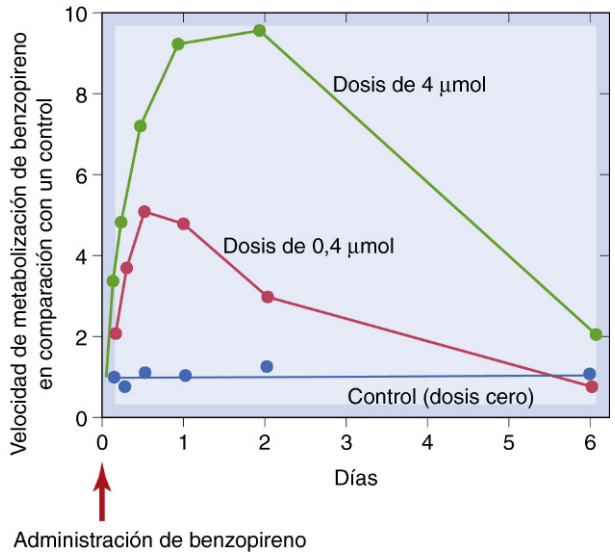


Fig. 9.4 Estimulación del metabolismo hepático de benzopireno. Se administró benzopireno (por vía intraperitoneal) a ratas jóvenes en las dosis indicadas y se midió la actividad metabolizadora de benzopireno en homogenizados hepáticos durante un período máximo de 6 días. *(Tomado de Conney AH et al. 1957 J Biol Chem 228, 753.)*

METABOLISMO DE PRIMER PASO (PRESISTÉMICO)

El hígado o la pared intestinal metabolizan algunos fármacos con tanta eficacia que la cantidad de los mismos que alcanza la circulación sistémica es considerablemente inferior a la cantidad absorbida. Este fenómeno se conoce como metabolismo de primer paso (o presistémico) y reduce la biodisponibilidad (capítulo 8) aunque el fármaco se absorba bien en el intestino. El metabolismo presistémico es importante para muchos fármacos (la tabla 9.2 ofrece algunos ejemplos) y representa un inconveniente debido a que:

- Se necesita una dosis mucho mayor del fármaco cuando se administra por vía oral que cuando se emplea la vía parenteral.
- Existe una marcada variabilidad interindividual en la magnitud del metabolismo de primer paso, debida tanto a las actividades de las enzimas que metabolizan el fármaco como a diferencias en el flujo sanguíneo hepático. Este último puede disminuir en enfermedades (p. ej., insuficiencia cardíaca) o por fármacos que acaban alterando la eliminación de otros fármacos sin relación química con ellos, pero con mucho metabolismo presistémico debido a su alta tasa de extracción hepática (p. ej., los β-bloqueantes y la lidocaína, respectivamente).

METABOLITOS DE FÁRMACOS CON ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA

En algunos casos (tabla 9.3), un producto solo es farmacológicamente activo después de haber sido metabolizado. Por ejemplo, la **azatioprina** es un inmunodepresor (capítulo 26) que se metaboliza a **mercaptopurina,** mientras que el **enalapril,** un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (capítulo 22), se hidroliza a su forma activa, **enalaprilato.** Estos fármacos, cuyo compuesto original carece de actividad por sí mismo, se denominan *profármacos*. A veces se han diseñado deliberadamente para superar algunos problemas de administración (capítulo 8). El metabolismo puede alterar cualitativamente los efectos farmacológicos de un fármaco. El **ácido acetilsalicílico** inhibe las funciones plaquetarias y ejerce efectos antiinflamatorios (capítulos 24 y 26). Es hidrolizado a ácido salicílico (v. fig. 9.1), que posee actividad antiinflamatoria pero no antiagregante. En otros casos, los metabolitos presentan una actividad farmacológica similar a la del

Tabla 9.2 Ejemplos de fármacos que experimentan una eliminación de primer paso considerable

Ácido acetilsalicílico	Morfina
Dinitrato de isosorbida	Nitroglicerina
Levodopa	Propranolol
Lidocaína	Salbutamol
Metoprolol	Verapamilo

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 9.3 Algunos fármacos que producen metabolitos activos o tóxicos

Inactivo (profármacos)	Fármaco activo	Metabolito activo	Metabolito tóxico	Véase capítulo
Azatioprina		Mercaptopurina		26
Cortisona		Hidrocortisona		33
Prednisona		Prednisolona		33
Enalapril		Enalaprilato		22
Zidovudina		Trifosfato de zidovudina		52
Ciclofosfamida		Mostaza de fosforamida	Acroleína	56
	Diacepam	Nordiacepam	Acroleína	44
	Morfina	Morfina 6-glucuronato		42
	Halotano		Ácido trifluoroacético	41
	Metoxiflurano		Fluoruro	41
	Paracetamol		*N*-acetil-*p*-benzoquinona imina	26, 57

compuesto original (p. ej., las benzodiacepinas, muchas de las cuales forman metabolitos activos de vida prolongada que alargan la sedación una vez que el compuesto original ha desaparecido; capítulo 44). También hay casos en los que los metabolitos tienen efectos tóxicos. Un ejemplo es la toxicidad vesical de la **ciclofosfamida,** debida a su metabolito tóxico acroleína (capítulo 56). El metanol y el etilenglicol ejercen sus efectos tóxicos por mediación de metabolitos formados por la alcohol deshidrogenasa. La intoxicación por estas sustancias se combate con etanol (o con un inhibidor más potente), que compite por el lugar activo de la enzima.

Metabolismo farmacológico

- Las reacciones de fase 1 engloban oxidación, reducción e hidrólisis:
  - Normalmente dan lugar a productos químicamente más reactivos y a veces con actividad farmacológica, tóxica o carcinógena.
  - A menudo dependen del sistema de la monooxigenasa, en el que el citocromo P450 desempeña un papel fundamental.
- Las reacciones de fase 2 son de conjugación (p. ej., glucuronización) de un grupo reactivo (que a menudo ha sido insertado durante una reacción de fase 1) y suelen dar lugar a productos polares inactivos y fácilmente excretables por la orina.
- Algunos de los productos conjugados se excretan por vía biliar, se reactivan en el intestino y se reabsorben («circulación enterohepática»).
- La inducción de las enzimas P450 puede acelerar en gran medida el metabolismo hepático de los fármacos. Puede aumentar la toxicidad de los fármacos con metabolitos tóxicos y es una causa importante de interacciones farmacológicas, como lo es igualmente la inhibición enzimática.
- El metabolismo presistémico en el hígado o la pared intestinal reduce la biodisponibilidad de varios fármacos administrados por vía oral.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS SECUNDARIAS A INDUCCIÓN O INHIBICIÓN ENZIMÁTICA

INTERACCIONES CAUSADAS POR INDUCCIÓN ENZIMÁTICA

La inducción enzimática es una causa importante de interacciones farmacológicas. El lento inicio de la inducción y su lenta recuperación tras la retirada del compuesto inductor, junto con el potencial de inducción selectiva de una o más isoenzimas del CYP, contribuye a la naturaleza insidiosa de los problemas clínicos que plantea la inducción. Los efectos clínicos adversos debidos a esas interacciones son muy variados, y entre ellos se cuentan el rechazo del injerto por pérdida de eficacia del tratamiento inmunodepresor, las crisis epilépticas por pérdida de eficacia de los antiepilépticos, los embarazos no deseados por pérdida de eficacia de los anticonceptivos orales y las trombosis (pérdida de eficacia de la warfarina) o hemorragias (al ignorar la necesidad de reducir la dosis de warfarina cuando disminuye la inducción). Hay más de 200 fármacos capaces de causar inducción enzimática y, por tanto, reducir la actividad farmacológica de otros compuestos. La tabla 9.4 ofrece algunos ejemplos. Como el propio inductor es con frecuencia un sustrato de las enzimas inducidas, se puede desarrollar lentamente un proceso de tolerancia. Esta tolerancia farmacocinética suele ser menos marcada que la tolerancia farmacodinámica, por ejemplo a los opioides (capítulo 42), pero resulta clínicamente relevante en el comienzo del tratamiento con el antiepiléptico **carbamacepina** (capítulo 45). El tratamiento se inicia con dosis bajas para evitar la toxicidad (porque las enzimas hepáticas no están inducidas inicialmente) y se aumenta poco a poco en unas semanas, durante las cuales induce su propio metabolismo.

La figura 9.5 muestra cómo el antibiótico **rifampicina,** administrado durante 3 días, reduce la eficacia anticoagulante de la **warfarina.** Y viceversa, la inducción enzimática puede incrementar la toxicidad de un segundo fármaco si los efectos tóxicos están mediados por un metabolito activo. La toxicidad del **paracetamol** es uno de estos casos (v. fig. 57.1): está causada por su metabolito del CYP *N*-acetil-*p*-benzoquinona imina. En consecuencia, el riesgo de daño hepático grave con una sobredosis de paracetamol es mayor en pacientes cuyo CYP ha sido inducido, por ejemplo, mediante el consumo crónico de alcohol.

Tabla 9.4 Ejemplos de fármacos inductores de enzimas que metabolizan fármacos

Fármacos inductores de la acción enzimática	Fármacos con metabolismo alterado
Fenobarbital	Warfarina
Rifampicina	Anticonceptivos orales
Griseofulvina	Corticoesteroides
Fenitoína	Ciclosporina
Etanol	Los fármacos de la columna izquierda también se verán afectados
Carbamacepina	

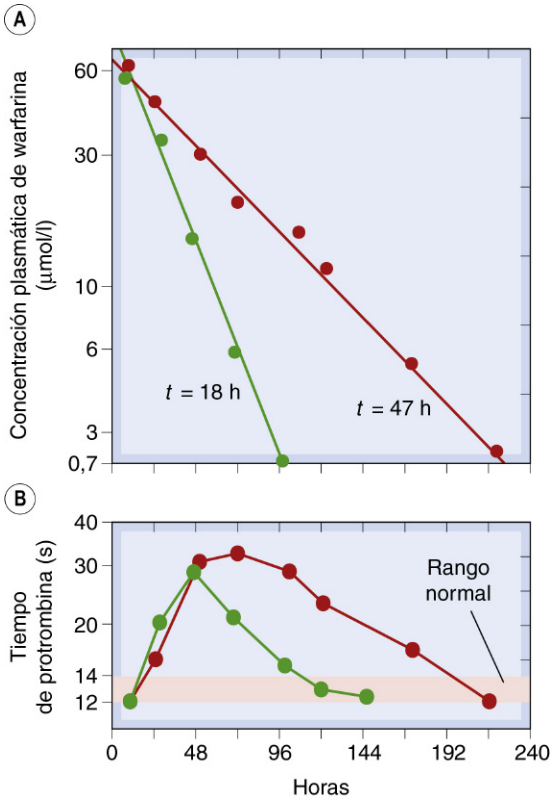


Fig. 9.5 Efecto de la rifampicina sobre el metabolismo y la acción anticoagulante de la warfarina. [**A**] Concentración plasmática de warfarina (escala logarítmica) frente al tiempo tras una sola dosis oral de 5 μmol/kg de peso corporal. Cuando la persona recibió rifampicina (600 mg/día durante unos días), la semivida plasmática de la warfarina descendió de 47 h (línea roja) a 18 (línea verde). [**B**] Efecto de una sola dosis de warfarina sobre el tiempo de protrombina en condiciones normales (curva roja) y tras la administración de rifampicina (curva verde). *(Reproducido a partir de O'Reilly 1974 Ann Intern Med 81, 337.)*

INTERACCIONES CAUSADAS POR INHIBICIÓN ENZIMÁTICA

La inhibición enzimática, especialmente de las enzimas del CYP, ralentiza el metabolismo y, por tanto, aumenta la acción de los fármacos inactivados por la enzima. Esos efectos pueden ser clínicamente relevantes y son un factor que hay que tener en cuenta en el tratamiento de pacientes infectados por el VIH con terapia triple o cuádruple, porque varios inhibidores de la proteasa son potentes inhibidores del CYP (capítulo 52). La tabla 9.5 muestra otros ejemplos de fármacos inhibidores de enzimas. Para complicar aún más las cosas, varios inhibidores del metabolismo de fármacos influyen selectivamente en el metabolismo de los distintos estereoisómeros. La tabla 9.6 contiene ejemplos de fármacos que inhiben así el metabolismo de los isómeros activos *(S)* y menos activos *(R)* de la warfarina.

Los efectos terapéuticos de algunos fármacos son consecuencia directa de la inhibición enzimática (p. ej., el **alopurinol,** un inhibidor de la xantina oxidasa utilizado para prevenir la gota; capítulo 26). La xantina oxidasa metaboliza varios fármacos citotóxicos e inmunodepresores, incluida la **mercaptopurina** (metabolito activo de la **azatioprina**), cuya acción resulta potenciada y prolongada por el alopurinol. El **disulfiram,** un inhibidor de la aldehído deshidrogenasa usado para producir una reacción aversiva al etanol (v. capítulo 49), también inhibe el metabolismo de otros fármacos, como la **warfarina,** a los que potencia. El **metronidazol,** un antimicrobiano empleado en el tratamiento de las infecciones por bacterias anaerobias y varias enfermedades por protozoos (capítulos 51 y 54), también inhibe esta enzima, por lo que se recomienda que los pacientes en tratamiento con metronidazol eviten el consumo de alcohol.

Tabla 9.5 Ejemplos de fármacos que inhiben enzimas que metabolizan fármacos

Fármacos que inhiben la acción enzimática	Fármacos con metabolismo alterado
Alopurinol	Mercaptopurina, azatioprina
Cloranfenicol	Fenitoína
Cimetidina	Amiodarona, fenitoína, petidina
Ciprofloxacino	Teofilina
Corticoesteroides	Antidepresivos tricíclicos, ciclofosfamida
Disulfiram	Warfarina
Eritromicina	Ciclosporina, teofilina
Inhibidores de la monoaminooxidasa	Petidina
Ritonavir	Saquinavir

Tabla 9.6 Inhibición selectiva y no selectiva del metabolismo de los estereoisómeros de warfarina

Inhibición del metabolismo	Fármacos
Selectiva para el estereoisómero *(S)*	Fenilbutazona Metronidazol Sulfinpirazona Trimetoprim-sulfametoxazol Disulfiram
Selectiva para el estereoisómero *(R)*	Cimetidina[a] Omeprazol[a]
Efecto no selectivo sobre ambos estereoisómeros	Amiodarona

[a]Efecto escaso únicamente sobre el tiempo de protrombina.
Tomado de Hirsh 1991 N Engl J Med 324, 1865–1875.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Entre los fármacos que, sin que la inhibición enzimática sea su mecanismo de acción principal, inhiben el metabolismo de otros fármacos, también se encuentran los *glucocorticoides* y la **cimetidina,** que así potencian la acción de varios fármacos, incluidos algunos antidepresivos y citotóxicos.

Cuando un fármaco actúa a través de un metabolito activo, la inhibición de su metabolismo se traduce en una *pérdida* de su actividad. Los inhibidores de la bomba de protones (como el **omeprazol,** capítulo 30) y el antiagregante **clopidogrel** (capítulo 24) han sido prescritos conjuntamente de forma generalizada (porque el clopidogrel suele usarse junto con otros antitrombóticos, de modo que el riesgo de hemorragia gástrica es alto, y el omeprazol lo reduce). El clopidogrel actúa por medio de un metabolito activo formado por la CYP2C19, inhibida por el omeprazol, que podría reducir así el efecto antiagregante del primero. No está clara la relevancia clínica de esta inhibición, pero la Food and Drug Administration ha desaconsejado el uso concomitante de estos fármacos por esa razón.

Al igual que sucede con la inducción, las interacciones causadas por inhibición enzimática son difíciles de prever acudiendo solo a los principios básicos. Ante la duda de que existan interacciones, lo mejor es consultar (p. ej., el *British National Formulary,* que contiene un utilísimo apéndice sobre interacciones farmacológicas, que indica cuáles tienen relevancia clínica conocida).

EXCRECIÓN DE METABOLITOS Y FÁRMACOS

EXCRECIÓN BILIAR Y CIRCULACIÓN ENTEROHEPÁTICA

Las células hepáticas transfieren distintas sustancias, incluidos fármacos, del plasma a la bilis por medio de sistemas de transporte parecidos a los del túbulo renal y en los que intervienen los transportadores de cationes orgánicos (TCO), los transportadores de aniones orgánicos (TAO) y la glucoproteína P (gp-P) (v. capítulo 8). Varios conjugados hidrófilos de fármacos (especialmente glucurónidos) se concentran en la bilis y llegan al intestino, donde el glucurónido puede ser hidrolizado, regenerándose el fármaco activo; a continuación, el fármaco libre vuelve a absorberse y el ciclo se repite, proceso denominado *circulación enterohepática.* El resultado es un «reservorio» de fármaco recirculante que puede ascender al 20% del fármaco total del organismo y prolonga el efecto del mismo. Entre los ejemplos en los que este fenómeno tiene importancia cabe destacar la **morfina** (capítulo 42) y el **etinilestradiol** (capítulo 35). Algunos fármacos se excretan en la bilis en cantidades apreciables. El **vecuronio** (un relajante muscular no despolarizante; capítulo 13) es un buen ejemplo de fármaco que se excreta por la bilis prácticamente sin transformar. La **rifampicina** (capítulo 51) se absorbe en el intestino y se desacetila lentamente, conservando su actividad biológica. En la bilis se secretan ambas formas, pero la molécula desacetilada no se reabsorbe y finalmente casi todo el fármaco abandona el organismo con las heces en esta forma.

EXCRECIÓN RENAL DE LOS FÁRMACOS Y METABOLITOS

ACLARAMIENTO RENAL

La eliminación de los fármacos por los riñones se expresa más adecuadamente por medio del aclaramiento renal (CL_r; v. capítulo 10). Este se define como el volumen de plasma que contiene la cantidad de sustrato que se elimina del cuerpo por los riñones por unidad de tiempo. Se calcula a partir de la concentración plasmática, C_p, la concentración urinaria, C_u, y el flujo urinario, V_u, mediante la ecuación:

$$CL_r = (C_u \times V_u) / C_p$$

CL_r varía considerablemente para los diferentes fármacos, desde menos de 1 ml/min hasta el máximo teórico establecido por el flujo plasmático renal, de unos 700 ml/min, medidos mediante el aclaramiento del ácido *p*-aminohipúrico (PAH) (la excreción renal de PAH se aproxima al 100%).

La velocidad de excreción renal de los fármacos varía notablemente, desde la de la **penicilina** (capítulo 51), que desaparece casi totalmente de la sangre (como el PAH) en un solo paso por el riñón, hasta la de la **amiodarona** (capítulo 21) y la del **risedronato** (capítulo 36), que se eliminan muy lentamente. La mayoría de los fármacos se sitúan en un punto intermedio. La excreción renal de los fármacos depende de tres procesos fundamentales:

1. Filtración glomerular.
2. Secreción tubular activa.
3. Reabsorción pasiva (retrodifusión desde el líquido tubular concentrado a través del epitelio tubular).

FILTRACIÓN GLOMERULAR

Los capilares glomerulares dejan que las moléculas de fármaco con un peso molecular menor de 20 kDa difundan al filtrado glomerular. La albúmina plasmática (peso molecular, aproximadamente 6 kDa) es prácticamente impermeable, pero la mayoría de los fármacos –con la excepción de macromoléculas como la **heparina** (capítulo 24) o los productos biológicos (capítulo 59)– atraviesan libremente esta barrera. Si un fármaco se une de forma notable a la albúmina plasmática, su concentración en el filtrado será inferior a la concentración plasmática total. Si, al igual que la **warfarina** (capítulo 24), un fármaco se une a la albúmina aproximadamente en un 98%, la concentración que alcanza en el filtrado es solo el 2% de la plasmática y, por consiguiente, el aclaramiento por filtración es muy bajo.

SECRECIÓN TUBULAR

Hasta un 20% del flujo plasmático renal se filtra por el glomérulo, lo que deja pasar al menos el 80% del fármaco administrado a los capilares peritubulares del túbulo proximal. Allí, las moléculas de fármaco son transportadas a la luz tubular por dos sistemas independientes y relativamente poco selectivos (v. capítulo 8). Uno de ellos, el TAO, transporta fármacos ácidos en su forma aniónica con carga negativa (así como varios ácidos endógenos, p. ej., ácido úrico), mientras que el TCO se encarga de las bases orgánicas en su forma catiónica protonada. En la tabla 9.7 se enumeran algunos de los fármacos más importantes transportados por estos dos sistemas. El TAO puede transportar las moléculas de fármaco contra un gradiente

Tabla 9.7 Fármacos importantes y sustancias relacionadas secretados activamente por el túbulo renal proximal por TAO y TCO

TAO	TCO
Ácido *p*-aminohipúrico (PAH)	Amilorida
Ácido úrico	Compuestos de amonio cuaternario
Conjugados de ácido glucurónico	Dopamina
Conjugados de glicina	5-hidroxitriptamina (serotonina)
Conjugados de sulfato	Histamina
Diuréticos tiacídicos	Mepacrina
Furosemida	Morfina
Indometacina	Petidina
Metotrexato	Quinina
Penicilina	Triamtereno
Probenecid	

electroquímico y, por consiguiente, reducir la concentración plasmática prácticamente a cero, mientras que el TCO facilita el transporte a favor del gradiente electroquímico. Dado que al menos el 80% del fármaco que llega al riñón accede al sistema transportador, la secreción tubular es potencialmente el mecanismo más eficaz de eliminación renal de fármacos. A diferencia de la filtración glomerular, el transporte mediado por transportadores puede lograr el máximo aclaramiento farmacológico, aun cuando la mayor parte del fármaco esté unida a las proteínas plasmáticas.[2] La **penicilina** (capítulo 51), por ejemplo, aunque está unida un 80% a proteínas y, por tanto, solo se elimina lentamente por filtración, se excreta casi en su totalidad por secreción tubular proximal y la velocidad global de eliminación es muy alta.

Muchos fármacos compiten por el mismo sistema de transporte (v. tabla 9.7), lo que da lugar a interacciones farmacológicas. Por ejemplo, el **probenecid** se desarrolló para prolongar la acción de la penicilina al retrasar su secreción tubular.

DIFUSIÓN A TRAVÉS DEL TÚBULO RENAL

Cuando el filtrado glomerular atraviesa el túbulo, se reabsorbe agua y el volumen de orina resultante es solo el 1% del filtrado, aproximadamente. Si el túbulo deja pasar libremente las moléculas farmacológicas, la concentración de fármaco en el filtrado se mantendrá en valores parecidos a los del plasma y prácticamente el 99% del fármaco filtrado se reabsorberá de forma pasiva. Por tanto, los fármacos liposolubles se excretan lentamente, mientras que los compuestos polares de baja permeabilidad tubular permanecen en el túbulo y su concentración se incrementa de forma progresiva conforme se reabsorbe el agua. Entre los fármacos polares que se comportan de este modo se encuentran la **digoxina** y los antibióticos aminoglucósidos. Estas moléculas representan a un pequeño, aunque importante, grupo de fármacos (tabla 9.8) que no son inactivados por el metabolismo y cuya velocidad de eliminación renal constituye el principal factor determinante de la duración de su acción farmacológica. Se deben administrar con un cuidado especial en sujetos que puedan presentar alteraciones de la función renal, como los ancianos y los pacientes con nefropatías o cualquier trastorno agudo grave.

Tabla 9.8 Fármacos que se excretan prácticamente sin modificaciones por la orina

Porcentaje	Fármacos excretados
100-75	Furosemida, gentamicina, metotrexato, atenolol, digoxina
75-50	Bencilpenicilina, cimetidina, oxitetraciclina, neostigmina
~50	Propantelina, tubocurarina

[2]Dado que la filtración supone un movimiento isoosmótico de agua y solutos, no altera la concentración de fármaco libre en el plasma. Por consiguiente, no varía el equilibrio entre fármaco libre y combinado, y el fármaco combinado no tiende a disociarse cuando la sangre atraviesa el capilar glomerular. Por tanto, la velocidad de aclaramiento de un fármaco por filtración disminuye en proporción directa a la fracción unida. En el caso de la secreción tubular activa no sucede lo mismo, porque el transportador transfiere las moléculas de fármaco sin agua. Por consiguiente, al captar moléculas de fármaco libre del plasma, disminuye la concentración plasmática libre y el fármaco unido se disocia de la albúmina plasmática. La secreción solo se retrasa ligeramente, incluso si el fármaco está combinado en su mayor parte, porque efectivamente el 100% del fármaco, tanto libre como combinado, está disponible para el transportador.

El grado de ionización de muchos fármacos, que son ácidos o bases débiles, varía con el pH y esto influye notablemente en la excreción renal. El efecto de atrapamiento iónico (v. capítulo 8) implica que un fármaco alcalino se excreta con más rapidez en una orina ácida, ya que el pH tubular reducido favorece la ionización y, por consiguiente, inhibe la reabsorción. Por otro lado, los fármacos ácidos se excretan de una manera más rápida si la orina es alcalina (fig. 9.6).

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS SECUNDARIAS A LA ALTERACIÓN DE LA EXCRECIÓN

Los mecanismos principales por los cuales un fármaco puede afectar a la tasa de excreción renal de otro son:

- La alteración de la unión a proteínas y, por tanto, la filtración.
- La inhibición de la secreción tubular.
- La alteración del flujo o pH urinario.

INHIBICIÓN DE LA SECRECIÓN TUBULAR

El **probenecid** (capítulo 26) se desarrolló para inhibir la secreción de la **penicilina** y así prolongar su acción. También inhibe la excreción de otros fármacos, como la **zidovudina** (v. capítulo 52). Otros fármacos poseen un efecto adicional de tipo probenecid y son capaces de potenciar las acciones de sustancias que se eliminan por secreción tubular; la tabla 9.9 presenta algunos ejemplos. Como los diuréticos actúan desde la luz del túbulo, los fármacos que inhiben su secreción al líquido tubular, como los antiinflamatorios no esteroideos, reducen su efecto.

ALTERACIÓN DEL FLUJO Y EL PH URINARIO

Los diuréticos tienden a aumentar la excreción urinaria de otros fármacos y sus metabolitos, pero esto casi raras veces tiene consecuencias inmediatas clínicamente significativas. Por el contrario, los diuréticos del asa y las tiacidas aumentan indirectamente la reabsorción tubular proximal del **litio** (tratado de un modo similar al Na^+), por lo que en los pacientes con trastornos afectivos tratados con carbonato de litio puede aparecer toxicidad (capítulo 47). El efecto del pH urinario sobre la excreción de ácidos y bases débiles se aprovecha en el tratamiento de la intoxicación por *salicilato* (v. capítulo 26), pero no es una causa de interacciones accidentales.

Tabla 9.9 Ejemplos de fármacos que inhiben la secreción tubular renal

Fármacos causantes de inhibición	Fármacos afectados
Probenecid Sulfinpirazona Fenilbutazona Sulfonamidas Ácido acetilsalicílico Diuréticos tiacídicos Indometacina	Penicilina Acidotimidina Indometacina
Verapamilo Amiodarona Quinidina	Digoxina
Indometacina	Furosemida
Ácido acetilsalicílico Antiinflamatorios no esteroideos	Metotrexato

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

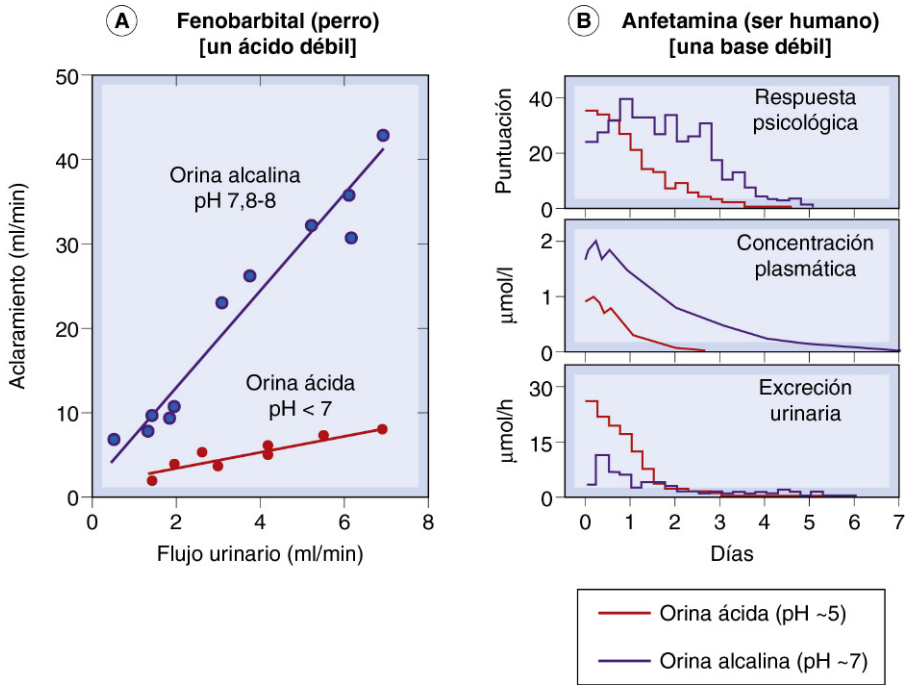


Fig. 9.6 El efecto del pH urinario sobre la excreción farmacológica. [**A**] Aclaramiento de fenobarbital en el perro en función del flujo urinario. Dado que fenobarbital es ácido, la alcalinización de la orina multiplica su aclaramiento por cinco, aproximadamente. [**B**] Excreción de anfetamina en los seres humanos. La acidificación de la orina acelera la eliminación renal de anfetamina, lo que reduce su concentración plasmática y sus efectos sobre el estado mental del individuo. *(Datos tomados de Gunne & Anggard 1974. In: Torrell T et al. (eds) Pharmacology and Pharmacokinetics. Plenum, New York.)*

Eliminación de fármacos por el riñón

- La mayoría de los fármacos, a menos que estén muy unidos a proteínas plasmáticas, atraviesan libremente el filtro glomerular.
- Muchos fármacos, especialmente los ácidos y bases débiles, son secretados activamente al túbulo renal y, por consiguiente, se excretan con más rapidez.
- Los fármacos liposolubles se reabsorben pasivamente por difusión a través del túbulo, de modo que no se excretan bien por la orina.
- Debido al reparto en función del pH, los ácidos débiles se excretan más rápidamente en orina alcalina y viceversa.
- Algunos fármacos importantes se eliminan predominantemente por excreción renal y pueden provocar efectos tóxicos en personas ancianas y pacientes con nefropatías.
- Existen interacciones fármaco-fármaco clínicamente importantes debidas a que un fármaco reduce el aclaramiento renal del otro (p. ej., diuréticos-litio e indometacina-metotrexato), pero estas son menos frecuentes que las interacciones debidas al metabolismo farmacológico alterado.

BIBLIOGRAFÍA Y LECTURAS RECOMENDADAS

Lecturas recomendadas generales

Coon, M.J., 2005. Cytochrome P450: nature's most versatile biological catalyst. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 45, 1-25. (*Summarises the individual steps in the P450 and reductase reaction cycles*)

Nassar, A.F., 2009. Drug Metabolism Handbook: Concepts and Applications. Wiley-Blackwell, Hoboken, NJ. (*Multi-authored handbook aimed at bench scientists; will be invaluable for pharmaceutical industry scientists*)

Testa, B., Krämer, S.D., 2009. The biochemistry of drug metabolism. Wiley-VCH, Weinheim. (*Two-volume reference work*)

Metabolismo de los fármacos

Anzenbach, P., (Ed.), 2007. Special issue: cytochrome P450. BBA General Subjects 1770 (3), 313-494.

Campo, V.L., Bernardes, L.S.C., Carvalho, I., 2009. Stereoselectivity in drug metabolism: molecular mechansisms and analytical methods. Curr. Drug Metab. 10, 188-205.

Inducción e inhibición del sistema enzimático P450

Henderson, L., Yue, Q.Y., Bergquist, C., et al.,2002. St John's wort (*Hypericum perforatum*): drug interactions and clinical outcomes. Br. J. Clin. Pharmacol. 54, 349-356. (*Reviews the induction of CYP450 isoenzymes and of P-glycoprotein by constituents in this herbal remedy*)

Pelkonen, O., Turpeinen, M., Hakkola, J., et al.,2008. Inhibition and induction of human cytochrome P450 enzymes: current status. Arch. Toxicol. 82, 667-715. (*Review*)

Eliminación de los fármacos

Kusuhara, H., Sugiyama, Y., 2009. In vitro–in vivo extrapolation of transporter-mediated clearance in the liver and kidney. Drug Metab. Pharmacokinet. 24, 37-52. (*Review*)

10 Farmacocinética

RESUMEN

En este capítulo explicamos la importancia del análisis farmacocinético y presentamos una aproximación sencilla al mismo. Detallamos, asimismo, el modo en que el aclaramiento determina la concentración plasmática en el estado estacionario durante la administración del fármaco a velocidad constante y la forma en que las características de absorción y distribución (consideradas en el capítulo 8), así como las de metabolismo y excreción (consideradas en el capítulo 9), condicionan la evolución temporal de la concentración del fármaco en el plasma durante su administración y después de ella. Se analiza, además, el efecto de los diferentes regímenes posológicos sobre la evolución temporal de la concentración en el plasma. Se menciona brevemente la farmacocinética de poblaciones y, en una última sección, se consideran las limitaciones del enfoque farmacocinético.

INTRODUCCIÓN: DEFINICIÓN Y APLICACIONES DE LA FARMACOCINÉTICA

La farmacocinética puede definirse como la medida y la interpretación formal de los cambios en el tiempo de la concentración de fármaco en una o más regiones del cuerpo en relación con la dosis («lo que el cuerpo hace al fármaco»). Esta definición la diferencia de la farmacodinamia («lo que el fármaco hace al cuerpo», es decir, el estudio del conjunto de episodios derivados de la interacción del fármaco con su receptor o con otro sitio de acción primaria). La diferenciación es útil, aunque la terminología puede tal vez producir inquietud en los puristas de la etimología. El término «farmacodinamia» fue ya reconocido en un diccionario en 1890 (asociándolo a la «capacidad o los efectos de los fármacos»), en tanto que los estudios farmacocinéticos solo fueron posibles a partir del desarrollo, durante la segunda mitad del siglo XX, de técnicas fisicoquímicas de análisis suficientemente sensibles, específicas y precisas, especialmente la cromatografía de alto rendimiento y la espectrometría de masas, para la medición de la concentración de fármacos en fluidos biológicos. La evolución en el tiempo de la concentración de fármaco después de la administración de la dosis depende de los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción que hemos analizado en términos cualitativos en los capítulos 8 y 9.

En la práctica, la farmacocinética se suele centrar en las concentraciones de fármaco en el *plasma sanguíneo,* que pueden determinarse con facilidad mediante venopunción, ya que se presupone que las concentraciones plasmáticas mantienen una relación directa con la concentración de fármaco en el líquido extracelular que rodea las células donde se expresan los receptores u otras dianas con las que se combinan las moléculas de fármaco. Esto refuerza el concepto de la denominada *estrategia de la concentración objetivo.* La variabilidad individual en respuesta a una dosis determinada de fármaco es a veces superior a la variabilidad de la *concentración plasmática* para esa dosis. Las concentraciones plasmáticas (C_p) resultan en consecuencia útiles en las primeras etapas de desarrollo de un fármaco (v. más adelante) y, en algunos fármacos determinados, las concentraciones plasmáticas se utilizan también en la práctica clínica de rutina para individualizar la dosis, a fin de alcanzar el efecto terapéutico deseado minimizando los efectos adversos en cada paciente en concreto, según una pauta a la que se denomina *monitorización farmacoterapéutica* (en ocasiones abreviada MFT; v. en la tabla 10.1 algunos fármacos en los que se ha establecido el intervalo terapéutico de concentraciones plasmáticas). Las concentraciones de fármaco en otros fluidos corporales (p. ej., orina,[1] saliva, líquido cefalorraquídeo, leche) puede aportar información útil.

La interpretación formal de los datos farmacocinéticos se centra en ajustar los datos de concentración y tiempo en un modelo (ya sea abstracto o, más útil, de base fisiológica) y en determinar los parámetros que describen el comportamiento observado. De este modo, dichos parámetros pueden utilizarse para ajustar el régimen posológico a fin de conseguir una determinada concentración plasmática objetivo, inicialmente estimada a partir de experimentos farmacológicos en células, tejidos o animales de laboratorio, y convenientemente modificada según los datos de la farmacología humana empírica. Algunos parámetros farmacocinéticos descriptivos pueden observarse directamente inspeccionando la evolución temporal de la concentración plasmática después de las dosis. Importantes ejemplos[2] a este respecto son la *concentración plasmática máxima* después de una determinada dosis de fármaco administrada en una forma de dosificación concreta ($C_{máx}$) y el *tiempo* ($T_{máx}$) transcurrido entre la administración del fármaco y la consecución de la $C_{máx}$, y que se ilustran con más detalle a continuación,. Otros parámetros farmacocinéticos se estiman matemáticamente a partir de datos experimentales; entre ellos cabe citar el *volumen de distribución* (V_d) y el *aclaramiento (CL),* conceptos que se han introducido en los capítulos 8 y 9, respectivamente, y sobre los que volveremos más adelante.

APLICACIONES DE LA FARMACOCINÉTICA

El conocimiento de la farmacocinética en animales y seres humanos es crucial en el desarrollo de fármacos, tanto para interpretar los datos toxicológicos y farmacológicos preclínicos[3] como a la hora de decidir un régimen posológico adecuado para los ensayos clínicos de evaluación de la eficacia (v. capítulo 60). Los organismos responsables de la regulación sobre fármacos necesitan información farmacocinética detallada por los mismos motivos, y se han desarrollado conceptos como *biodisponibilidad* y *bioequivalencia* (capítulo 8) para tomar decisiones sobre la aprobación de versiones genéricas de fármacos cuando los productos originales pierden la protección de la patente. Es importante que los médicos conozcan los principios generales de la farmacocinética para valorar las recomendaciones

[1]En su momento, la farmacología *clínica* estuvo tan asociada a la medición de los fármacos en orina que ello dio pie a que corriera el infundio de que los farmacólogos se habían convertido en los nuevos alquimistas: podían convertir la orina en billetes de avión.
[2]Importante porque los efectos adversos relacionados con la dosis a menudo se presentan con valores próximos a la $C_{máx}$.
[3]Por ejemplo, las dosis utilizadas en experimentos con animales suelen ser mucho mayores que las utilizadas en humanos (normalizadas «por unidad de peso corporal»), ya que el metabolismo de los fármacos suele ser mucho más rápido en los roedores. La **metadona** (capítulo 42) es uno de los múltiples ejemplos.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Tabla 10.1 Ejemplos de fármacos en los que la monitorización farmacoterapéutica (MFT) de las concentraciones plasmáticas se utiliza clínicamente

Categoría	Ejemplos	Véase capítulo
Inmunodepresores	Ciclosporina, tacrolimús	26
Cardiovasculares	Digoxina	21
Respiratorios	Teofilina	16, 28
SNC	Litio, fenitoína	47,45
Antibacterianos	Aminoglucósidos	50
Antineoplásicos	Metotrexato	55

posológicas que aparecen en la información aportada con los fármacos comercializados. Los médicos también necesitan conocer los principios de la farmacocinética para identificar y evaluar posibles interacciones farmacológicas (v. capítulos 8 y 9), interpretar concentraciones de fármacos en la MFT y ajustar los regímenes posológicos de modo racional. En particular, los especialistas en cuidados intensivos y los anestesistas, que se encargan de pacientes gravemente enfermos, necesitan con frecuencia individualizar el régimen en función de la urgencia para alcanzar una determinada concentración plasmática terapéutica y valorar si es probable que la farmacocinética se vea afectada por el estado del paciente.

OBJETIVO DE ESTE CAPÍTULO

Nuestra meta es familiarizar al lector con el significado de los parámetros farmacocinéticos importantes, explicando cómo:

- El aclaramiento total del fármaco determina su concentración plasmática en el estado estacionario durante la administración continua.
- La concentración del fármaco a lo largo del tiempo puede describirse mediante un modelo sencillo que representa el organismo como un compartimento único bien mezclado, de volumen V_d. Esto describe la situación antes de alcanzar el estado estacionario (o después de suspender el fármaco) en términos de la semivida de eliminación ($t_{1/2}$).
- Considerar situaciones en las que este sencillo modelo es inadecuado, introduciendo un modelo de dos compartimentos y describiendo aquellos casos en los que el aclaramiento varía con la concentración del fármaco («cinética no lineal»).
- Abordar mediante cinética de poblaciones aquellas situaciones (como en la farmacocinética pediátrica) en las que solo contamos con unas pocas muestras.

Por último, nos ocuparemos de algunas limitaciones inherentes al abordaje farmacocinético. Encontrará descripciones más detalladas en Atkinson et al. (2001), Birkett (2002), Jambhekar y Breen (2009), y Rowland y Tozer (2010).

ELIMINACIÓN DE FÁRMACOS EXPRESADA EN FORMA DE ACLARAMIENTO

El aclaramiento total de un fármaco por todas las vías (CL_{tot}) es el parámetro farmacocinético fundamental que describe la eliminación de un fármaco. Se define como el volumen de plasma que contiene la cantidad total de fármaco eliminado del organismo por unidad de tiempo. Así pues, se expresa en forma de volumen por unidad de tiempo, por ejemplo, ml/min o l/h. El capítulo 9 se ocupa de la aplicación de este concepto al aclaramiento renal (CL_r).

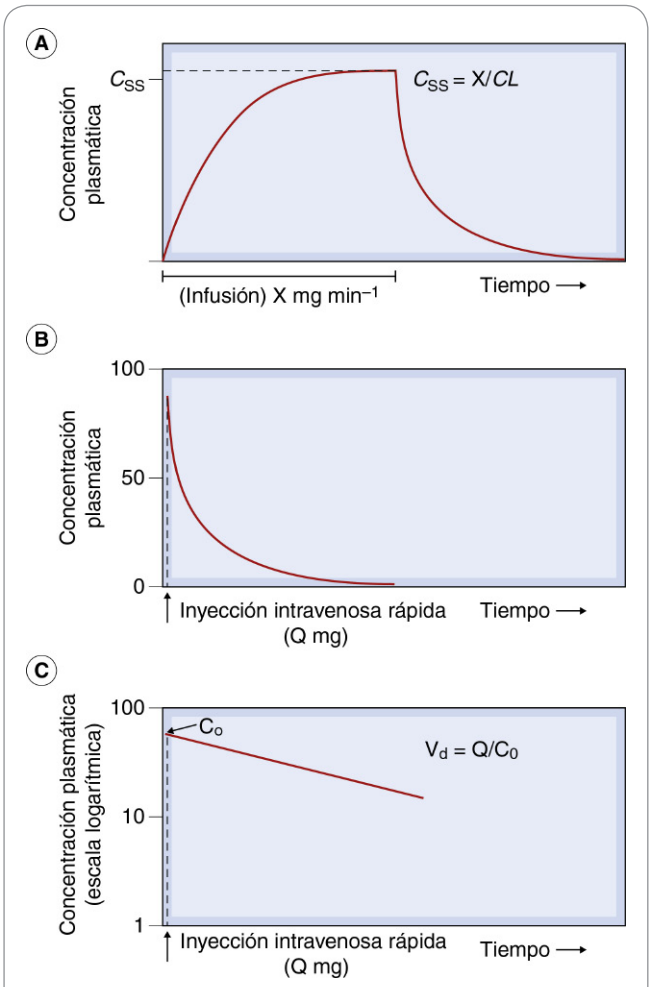


Fig. 10.1 Curvas de concentración plasmática del fármaco frente al tiempo. [**A**] Durante una infusión intravenosa constante a una velocidad de X mg/min, indicada por la barra horizontal, la concentración plasmática *(C)* aumenta de cero a un valor de estado estacionario (C_{SS}); cuando se interrumpe la infusión, el valor *C* disminuye hasta cero. [**B**] Tras una inyección intravenosa rápida (Q mg), la concentración plasmática se incrementa de manera súbita y posteriormente disminuye hasta cero. [**C**] Representación de los datos del gráfico [**B**] en una escala semilogarítmica. La línea recta muestra que la concentración cae exponencialmente. La extrapolación hasta el eje de ordenadas a tiempo cero permite estimar C_0, la concentración a tiempo cero, y por tanto V_d, el volumen de distribución.

El aclaramiento total de un fármaco (CL_{tot}) es la suma de las cifras de aclaramiento correspondientes a cada mecanismo implicado en la eliminación del fármaco, habitualmente aclaramiento renal (CL_r) y metabólico (CL_{met}), más cualquier otra vía de eliminación apreciable (heces, respiración, etc.). Relaciona la velocidad de eliminación de un fármaco (en unidades de masa/unidad de tiempo) con la C_p:

$$\text{Velocidad de eliminación del fármaco} = C_p \times CL_{tot} \quad (10.1)$$

El aclaramiento renal se determina en un sujeto dado al medir la concentración plasmática del fármaco (p. ej., en unidades de mg/l) cada cierto tiempo durante una infusión intravenosa a velocidad constante (p. ej., de *X* mg/h) hasta alcanzar un equilibrio (fig. 10.1A). En el estado estacionario, la

velocidad de entrada en el organismo es idéntica a la velocidad de eliminación, de modo que:

$$X = C_{SS} \times CL_{tot} \quad (10.2)$$

Al reorganizar esta ecuación,

$$CL_{tot} = \frac{X}{C_{SS}} \quad (10.3)$$

donde C_{SS} es la concentración plasmática en estado estacionario y CL_{tot} se expresa en unidades de volumen/tiempo (1/h en el ejemplo anterior).

Muchos fármacos presentan un aclaramiento idéntico en distintas dosis en un sujeto determinado (al menos, con el abanico de dosis utilizado con fines terapéuticos: véanse algunas excepciones en el apartado sobre cinética de saturación más adelante), por lo que el aclaramiento permite calcular la velocidad de administración necesaria para llegar a la concentración plasmática deseada («objetivo») en el estado estacionario a partir de la ecuación 10.2.

De igual modo, se puede estimar el valor de CL_{tot} al cuantificar las concentraciones plasmáticas cada cierto tiempo tras la administración de una única dosis en infusión intravenosa rápida de, por ejemplo, Q mg (fig. 10.1B)

$$CL_{tot} = \frac{Q}{ABC_{0-\infty}} \quad (10.4)$$

donde $ABC_{0-\infty}$ es el área bajo la curva completa[4] que relaciona la C_p con el tiempo después de una dosis en bolo administrada en el tiempo $t = 0$. (Véase en el capítulo 8 y en Birkett, 2002, información más completa.)

Obsérvese que estas estimaciones de CL_{tot}, a diferencia de las estimaciones basadas en la velocidad de eliminación o la semivida (v. más adelante), no dependen de ningún modelo compartimental específico.

MODELO DE COMPARTIMENTO ÚNICO

Consideremos un modelo simplificado del ser humano, constituido por un único compartimento homogéneo, de volumen V_d (volumen de distribución) en el que se introduce rápidamente una cantidad de fármaco Q por inyección intravenosa y del que puede eliminarse por metabolización y/o excreción (fig. 10.2). Para la mayoría de los fármacos, V_d es un volumen aparente en lugar del volumen de un compartimento anatómico. Este parámetro relaciona la cantidad total del fármaco en el organismo con su concentración plasmática (v. capítulo 8). La cantidad del fármaco en el organismo cuando se administra mediante una sola inyección intravenosa rápida equivale a la dosis Q administrada. Por tanto, la concentración inicial C_0 será:

$$C_0 = \frac{Q}{V_d} \quad (10.5)$$

En la práctica, C_0 se estima al extrapolar la porción lineal de una curva semilogarítmica de C_p frente al tiempo en su intersección con el tiempo 0 (fig. 10.1C). La C_p en cualquier momento depende de la velocidad de eliminación del fármaco (es decir, de su aclaramiento total, CL_{tot}) así como de la dosis y del V_d. Muchos fármacos muestran una *cinética de primer orden* en la

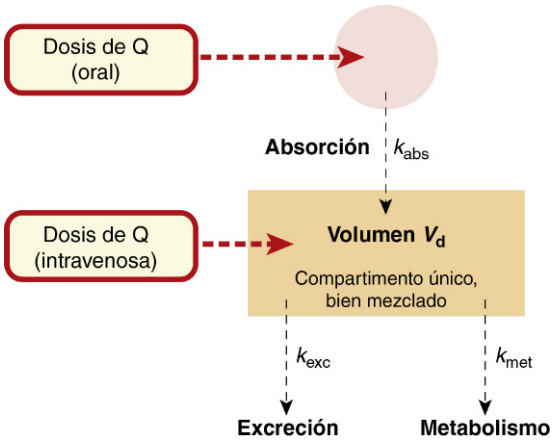


Fig. 10.2 Modelo farmacocinético de compartimento único. Este modelo se puede aplicar cuando la concentración plasmática disminuye de manera exponencial tras la administración del fármaco (como muestra la figura 10.1).

que la velocidad de eliminación es directamente proporcional a la concentración plasmática del fármaco. (Una analogía sería quitar el tapón de la bañera llena: el agua, igual que el fármaco, al principio desparece muy rápido, mientras que la última parte tarda mucho en irse. Obsérvese la diferencia de esto con la denominada cinética de orden cero, en la que el agua se bombea fuera de la bañera a una velocidad constante.) En la cinética de primer orden, la concentración del fármaco disminuye exponencialmente (fig. 10.3), como describe la ecuación:

$$C_{(t)} = C_{(0)} \exp \frac{-CL_{tot}}{V_d} t \quad (10.6)$$

(Téngase en cuenta que «exp» es otra forma de escribir «e a la potencia de», de modo que esto es igual a $C_{(t)} = C_{(0)} \cdot e^{-kt}$.)

Si tomamos logaritmos de base e (denotados por ln):

$$\ln C_{(t)} = \ln C_{(0)} - \frac{-CL_{tot}}{V_d} t \quad (10.7)$$

Si se representa C_t en una escala logarítmica en función de t (en una escala lineal) se obtiene una línea recta con una pendiente $-CL_{tot}/V_d$. La constante CL_{tot}/V_d es la *constante de eliminación*, k_{el}, que se expresa en unidades de (tiempo)$^{-1}$. Cuando se expresa con valores numéricos bajos, k_{el} representa la *fracción* de fármaco presente en el cuerpo eliminada por unidad de tiempo. Por ejemplo, si la constante de eliminación es de 0,1 h^{-1}, esto implica que una décima parte del fármaco que permanece en el cuerpo es eliminada cada hora.

La *semivida de eliminación*, $t_{1/2}$, es el tiempo que tarda la C_p en reducirse a la mitad, y equivale a $\ln 2/k_{el}$ (= 0,693/k_{el}). Así pues, la semivida plasmática está determinada por el V_d además de CL_{tot}. Nos permite predecir la evolución temporal de la C_p tras administrar un bolo de fármaco o después del inicio o final de una infusión, cuando la C_p está subiendo hasta la concentración del estado estacionario o disminuyendo hasta ser igual a cero.

Cuando se puede aplicar el modelo de compartimento único, la concentración plasmática del fármaco se acerca exponencialmente al valor del estadio estacionario durante una infusión constante (v. fig. 10.1A). Cuando se interrumpe la infusión, la concentración disminuye de manera exponencial hasta un valor cero con la misma semivida; después de una semivida, la concentración habrá disminuido hasta la mitad de la concentración inicial; después de dos semividas, se habrá reducido hasta una cuarta parte; después de tres semividas, habrá disminuido

[4]El área se obtiene integrando desde tiempo = 0 hasta tiempo = ∞, y se designa $ABC_{0-\infty}$. El área bajo la curva tiene unidades de tiempo, en la abscisa, multiplicadas por la concentración (masa/volumen), en la ordenada; así, $CL = Q/ABC_{0-\infty}$ tiene unidades de volumen/tiempo como corresponde.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

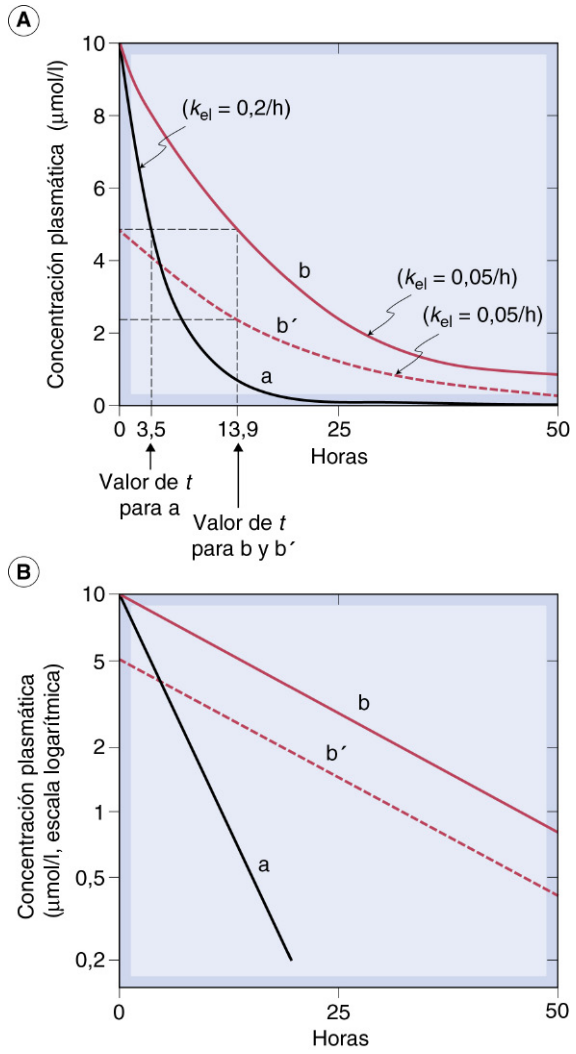


Fig. 10.3 Comportamiento previsible de modelo de compartimento único que sigue a la administración intravenosa en el momento 0. Los fármacos a y b se diferencian solo por su constante de eliminación, k_{el}. La curva b' representa la evolución en el tiempo de la concentración plasmática para una dosis más pequeña de b. Obsérvese que la semivida ($t_{1/2}$) (indicada por las líneas discontinuas) no depende de la dosis. [**A**] Escala lineal de concentración. [**B**] Escala logarítmica de concentración.

hasta una octava parte, y así sucesivamente. Por intuición, parece obvio que el fármaco persistirá en el organismo durante un período más prolongado tras la interrupción del tratamiento cuanto mayor sea la semivida. Aunque resulta menos evidente, no es menos cierto que cuanto mayor sea la semivida más tardará el fármaco en alcanzar sus concentraciones de equilibrio durante su administración crónica: una semivida para alcanzar el 50% de la concentración del estado estacionario, dos semividas para conseguir el 75%, tres para lograr un 87,5%, y así sucesivamente. Este dato es de enorme utilidad para el médico que debe decidir cómo instaurar el tratamiento. Si el fármaco posee una semivida de unas 24 h, por ejemplo, necesitará entre 3 y 5 días para acercarse a la concentración de estado estacionario durante una infusión a velocidad constante. Si esta acción se considera excesivamente lenta para la situación clínica del paciente, se puede emplear una *dosis de carga* para alcanzar con mayor rapidez una concentración terapéutica del fármaco en el plasma (v. más adelante). La magnitud de esta dosis depende del volumen de distribución (ecuación 10.5).

EFECTO DE LAS DOSIS REPETIDAS

Los fármacos suelen administrarse en dosis repetidas, en lugar de en una inyección única o una infusión continua. Las inyecciones repetidas (cada una de una dosis Q) ofrecen un patrón más complicado que el suave incremento exponencial asociado a la infusión intravenosa, pero el principio que rige su curso temporal es el mismo (fig. 10.4). La concentración aumentará hasta alcanzar una concentración media en estado estacionario con una evolución cronológica aproximadamente exponencial, aunque con fluctuaciones (dentro de un intervalo Q/V_d). Cuanto más pequeñas y frecuentes sean las dosis, más se aproximará la situación a una infusión continua y menos fluctuará la concentración. No obstante, la posología no influye en la concentración media en estado estacionario ni en la velocidad a la que se alcanza la misma. En la práctica, se logra una situación de equilibrio después de 3-5 semividas. Se puede acelerar el proceso administrando una dosis inicial superior, como ya se ha mencionado. Esta dosis de carga se utiliza a veces cuando se inicia el tratamiento con un fármaco de semivida demasiado larga para la urgencia de la situación clínica, como sucede cuando se combate una arritmia cardíaca con fármacos como la **amiodarona** o la **digoxina** (capítulo 21) o se inicia la anticoagulación con **heparina** (capítulo 24).

EFECTO DE LA VARIABILIDAD EN LA VELOCIDAD DE ABSORCIÓN

Cuando un fármaco se absorbe lentamente a partir del intestino o el lugar de inyección hacia el plasma, en términos del modelo compartimental es como si se inyectara lentamente en la circulación sanguínea. En relación con los modelos cinéticos, se puede representar aproximadamente la transferencia del fármaco desde el lugar de administración al compartimento central con una constante de velocidad, k_{abs} (v. fig. 10.2). Se supone que la velocidad de absorción es directamente proporcional, en todo momento, a la cantidad de fármaco que todavía no se ha absorbido, lo que en el mejor de los casos representa una mera aproximación a la realidad. En la figura 10.5 se ha representado el efecto que tiene la absorción lenta sobre la evolución cronológica del aumento y el descenso de la concentración plasmática. Las curvas muestran el efecto de disminuir la constante de velocidad de absorción para una misma cantidad total de fármaco. En cada caso, el fármaco se absorbe en su totalidad, pero la concentración máxima se alcanza más tarde, y el valor máximo de la gráfica es más bajo y menos pronunciado si la absorción es lenta. En el caso limitante, una forma de administración que libere el fármaco de manera constante a medida que atraviesa el íleon (capítulo 8) se asemeja a una infusión a velocidad constante. Una vez que se ha completado la absorción, la concentración plasmática declina con la misma semivida, con independencia de la velocidad de absorción.

▼ Para el tipo de modelo farmacocinético que comentamos aquí, el área bajo la curva (ABC) de concentración plasmática-tiempo es directamente proporcional a la cantidad total de fármaco introducida en el compartimento plasmático, con independencia de la velocidad de entrada. La absorción incompleta, o la destrucción por el metabolismo de primer paso antes de que el fármaco alcance el compartimento plasmático, reduce el ABC tras la administración oral (v. capítulo 8). Sin embargo, los cambios en la velocidad de absorción no alteran el ABC. Conviene recordar nuevamente que, si la absorción es completa, la relación entre la velocidad de administración y la concentración plasmática en estado estacionario (ecuación 10.3) no depende de k_{abs}, aunque la magnitud de la fluctuación de la concentración plasmática con cada dosis disminuirá si la absorción es lenta.

MODELOS CINÉTICOS MÁS COMPLEJOS

Hasta ahora se ha considerado un modelo farmacocinético de un solo compartimento en el que se supone que la absorción, el metabolismo y la excreción son directamente proporcionales a

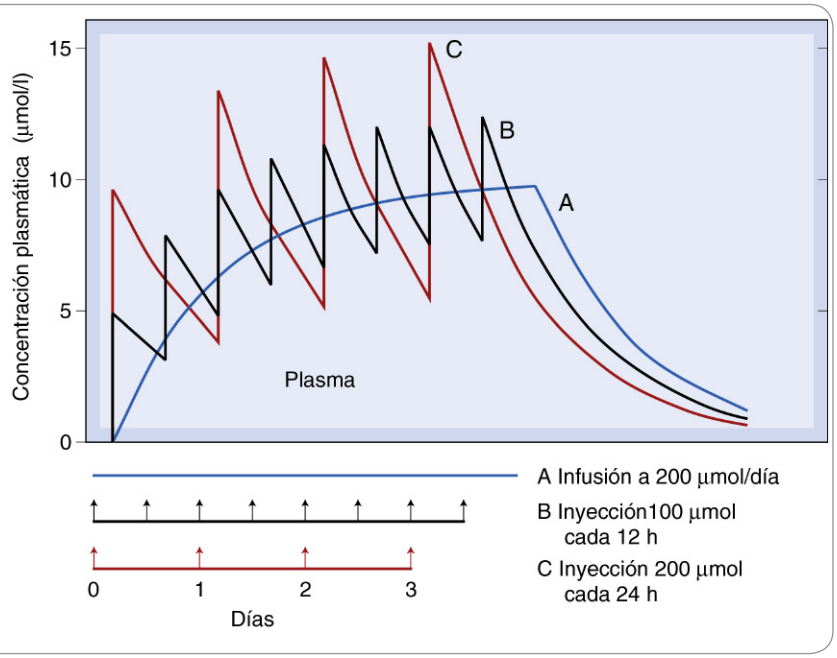


Fig. 10.4 Comportamiento previsible del modelo de compartimento único con la administración continua o intermitente del fármaco. La curva A muestra el efecto de la infusión continua durante 4 días; en la curva B, la misma cantidad total de fármaco se administra en ocho dosis iguales; y en la curva C, la misma cantidad total de fármaco se administra en cuatro dosis iguales. El fármaco tiene una semivida de 17 h y un volumen de distribución de 20 l. Obsérvese que en todos los casos se alcanza una situación cercana al estado estacionario después de aproximadamente 2 días (unas tres semividas) y que la concentración media alcanzada en estado estacionario es la misma con los tres protocolos.

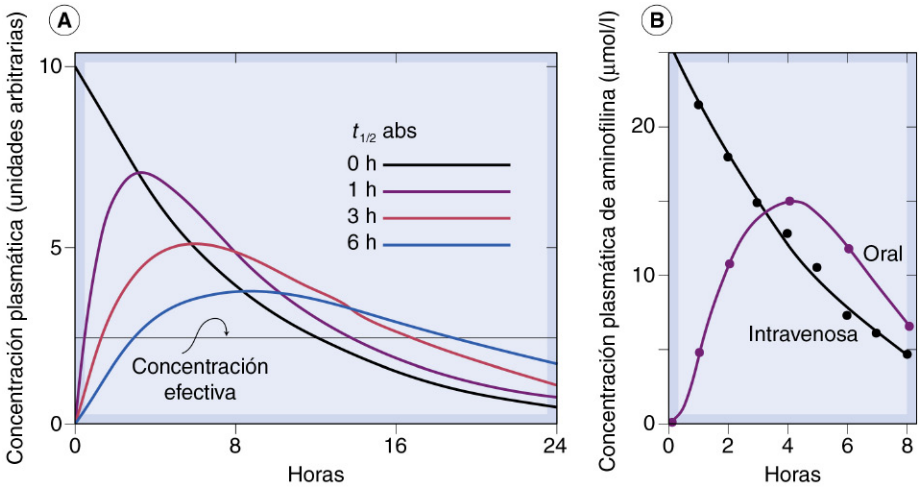


Fig. 10.5 Efecto de la absorción lenta de un fármaco sobre su concentración plasmática. [**A**] Comportamiento previsto por un modelo de compartimento único tras la absorción de un fármaco a diferentes velocidades en el intestino o un lugar de inyección. La semivida de eliminación es de 6 h. Se han marcado en el diagrama las semividas de absorción ($t_{1/2}$ abs). (El cero indica la absorción instantánea y corresponde a la administración intravenosa.) Se aprecia que la concentración plasmática máxima disminuye y se retrasa en caso de absorción lenta, y la duración del efecto aumenta ligeramente. [**B**] Determinaciones de la concentración plasmática de aminofilina en seres humanos tras la administración intravenosa y oral de dosis idénticas. *(Datos tomados de Swintowsky JV 1956 J Am Pharm Assoc 49, 395.)*

la concentración de fármaco en el compartimento desde el que se produce la transferencia. Esta es una forma válida de ilustrar algunos principios básicos, pero implica claramente una simplificación fisiológica excesiva. La irrigación sanguínea, el coeficiente de reparto de fármacos y la permeabilidad de los capilares a los fármacos de las distintas partes del organismo, como el cerebro, el tejido adiposo y el músculo, son bastante diferentes. Estas diferencias, ignoradas en el modelo de compartimento único, pueden influir considerablemente en la evolución cronológica de la distribución y el efecto de los fármacos, y una parte importante de los trabajos teóricos se ha basado en el análisis matemático de modelos más complejos (v. Atkinson et al., 2001; Rowland y Tozer, 2010). Todo esto queda fuera del alcance de este libro y quizá también fuera de los límites de lo que puede resultar útil, ya que los datos experimentales sobre las propiedades farmacocinéticas de los fármacos no suelen ser exactos o reproducibles, y no permiten evaluar con rigor los modelos complejos.

El modelo de dos compartimentos, que incluye un compartimento «periférico» independiente, que representa los tejidos y está comunicado con el compartimento plasmático «central», se acerca más a la realidad sin plantear complicaciones excesivas.

MODELO DE DOS COMPARTIMENTOS

El modelo de dos compartimentos representa una aproximación muy utilizada en la que se agrupan los tejidos en un compartimento periférico. Las moléculas de fármaco solo pueden entrar y salir del compartimento periférico a través del compartimento central (fig. 10.6), que suele representar el plasma (o el plasma más parte del espacio extravascular en el caso de algunos fármacos que se distribuyen con especial rapidez). La adición de un segundo compartimento al modelo introduce un segundo componente exponencial a la evolución previsible de la concentración plasmática, que se divide en una fase

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

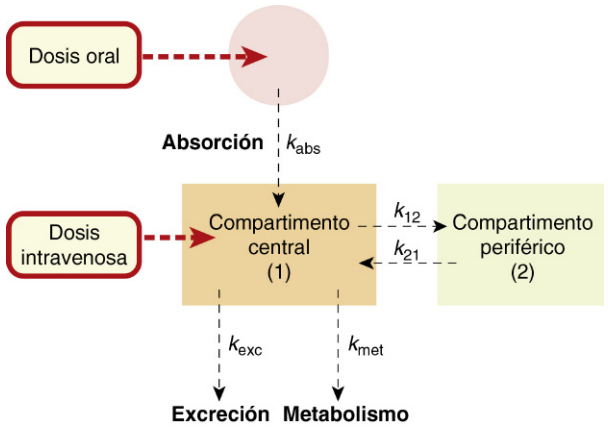


Fig. 10.6 Modelo farmacocinético de dos compartimentos.

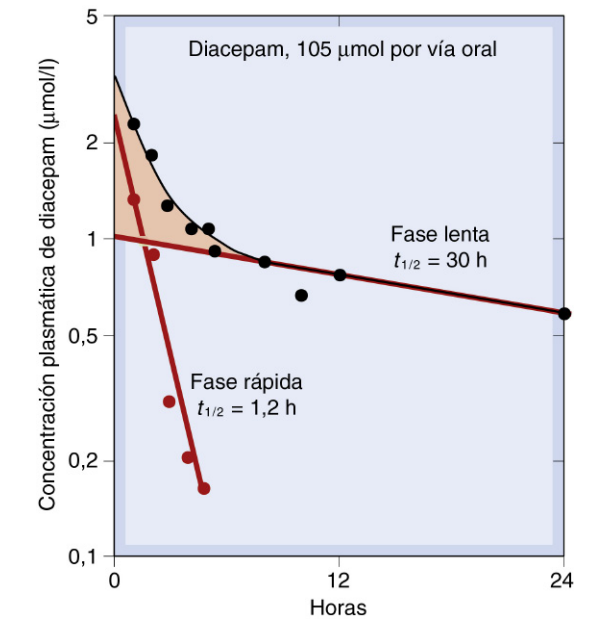


Fig. 10.7 Cinética de la eliminación de diacepam en seres humanos tras una sola dosis oral. El diagrama muestra una gráfica semilogarítmica de la concentración plasmática en función del tiempo. Los datos experimentales (símbolos negros) siguen una curva que se convierte en una línea al cabo de unas 8 h (fase lenta). Al representar la desviación de los puntos iniciales (zona rosada) a partir de esta línea sobre las mismas coordenadas (símbolos rojos) se revela la fase rápida. Este tipo de descenso en dos tiempos concuerda con el modelo de dos compartimentos (fig. 10.6) y se obtiene con muchos fármacos. *(Datos tomados de Curry SH 1980 Drug Disposition and Pharmacokinetics. Blackwell, Oxford.)*

rápida y otra lenta. Este patrón suele observarse en las condiciones experimentales y se aprecia más claramente cuando se traza una representación semilogarítmica de los datos de concentración (fig. 10.7). Si, como suele suceder, la transferencia de fármaco entre los compartimentos central y periférico es relativamente más rápida que la eliminación, se puede usar la fase más rápida (a menudo denominada *fase α*) para representar la redistribución del fármaco (es decir, moléculas de fármaco que pasan del plasma a los tejidos, lo que reduce rápidamente la concentración plasmática). La concentración plasmática alcanzada una vez completada la fase rápida, pero antes de que comience apreciablemente la eliminación, permite medir los volúmenes de distribución

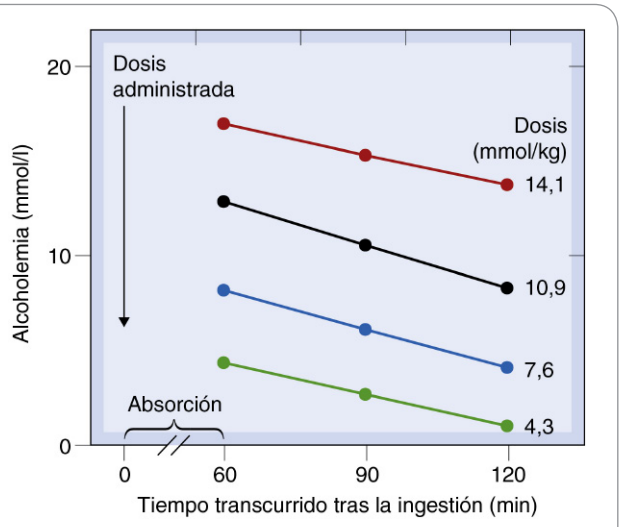


Fig. 10.8 Cinética de saturación de la eliminación del alcohol en los seres humanos. La concentración sanguínea de alcohol decae de forma lineal, más que exponencial, y la velocidad de descenso no varía con la dosis. *(Tomado de Drew GC et al. 1958 Br Med J 2, 5103.)*

combinados de los dos compartimentos; la semivida de la fase lenta *(fase β)* equivale aproximadamente a k_{el}. Si un fármaco se metaboliza o excreta rápidamente, las fases α y β no están bien delimitadas, y el cálculo de los valores individuales de V_d y k_{el} para cada fase no es directo. También surgen problemas con los fármacos (p. ej., los muy liposolubles) en los que no resulta realista agrupar juntos todos los tejidos periféricos.

CINÉTICA DE SATURACIÓN

En el caso de algunos fármacos, como el **etanol,** la **fenitoína** y el **salicilato,** la evolución temporal de la desaparición del fármaco del plasma no sigue los patrones exponenciales o biexponenciales mostrados en las figuras 10.3 y 10.7, sino que inicialmente es lineal (es decir, el fármaco se elimina a una velocidad constante independiente de la concentración plasmática). Esto suele denominarse *cinética de orden cero* para diferenciarla de la cinética habitual de primer orden que hemos descrito hasta ahora (estos términos se originan en la teoría de la cinética química). *Cinética de saturación* es una expresión mejor, porque hace referencia al mecanismo subyacente, en concreto, que el transportador o enzima se saturan, y así, a medida que aumenta la concentración de un fármaco sustrato, la velocidad de eliminación se aproxima a un valor constante. En la figura 10.8 se muestra el ejemplo del etanol. Se aprecia que el etanol desaparece del plasma a una velocidad constante de unos 4 mmol/l por hora, independientemente de su concentración plasmática. Esto se debe a que la alcohol deshidrogenasa alcanza su máxima velocidad de oxidación a concentraciones de etanol muy bajas a causa de la disponibilidad limitada del cofactor NAD^+ (v. capítulo 49, fig. 49.6).

La cinética de saturación tiene algunas consecuencias importantes (fig. 10.9). Una de ellas es que la duración de la actividad del fármaco depende en mayor medida de la dosis que en los fármacos sin metabolismo saturable. Otra consecuencia es que la relación entre la dosis y la concentración plasmática estable es empinada e impredecible y no cumple la ley de proporcionalidad implícita en la ecuación 10.3 para los fármacos sin cinética de saturación (v. fig. 49.7 para otro ejemplo relacionado con el etanol). La velocidad máxima de metabolización limita la velocidad a la que se puede administrar el fármaco; si se sobrepasa esa velocidad, la cantidad de fármaco presente en el organismo aumentará, en principio, de forma indefinida y no alcanzará nunca una situación de estado estacionario (v. fig. 10.9). Esto no ocurre en la práctica

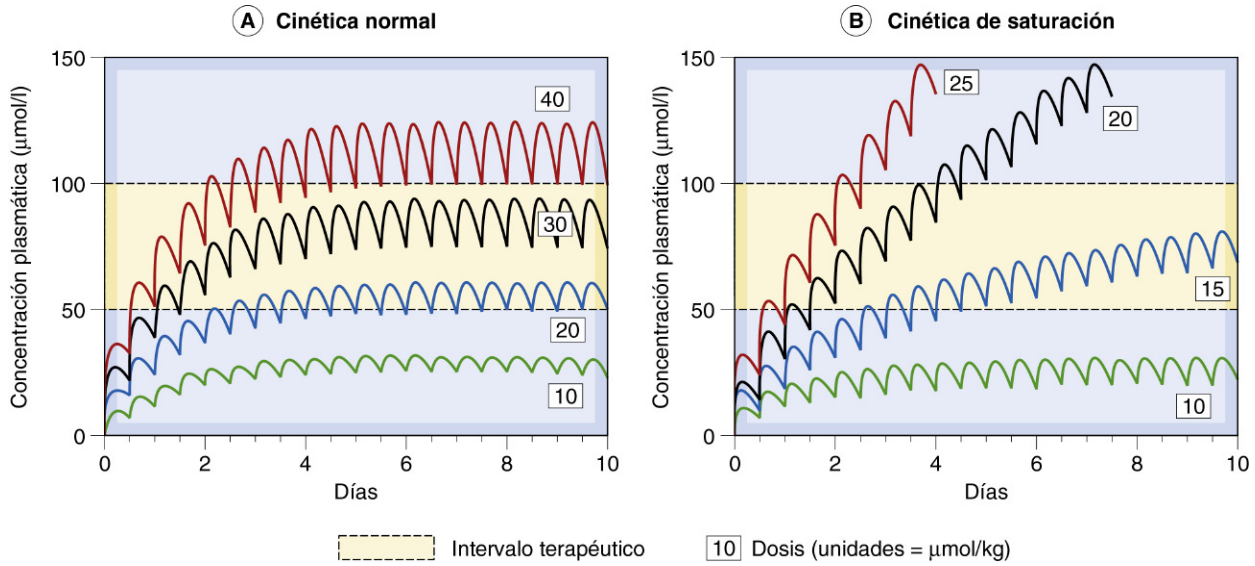


Fig. 10.9 Comparación de las cinéticas normal y de saturación para fármacos administrados por vía oral cada 12 h. [**A**] Las curvas corresponden a un fármaco imaginario, similar al antiepiléptico difenilhidantoína en dosis mínima, pero con una cinética lineal. La concentración plasmática en estado estacionario se alcanza en pocos días y es directamente proporcional a la dosis. [**B**] Las curvas para la cinética de saturación se calculan a partir de los parámetros farmacocinéticos conocidos de difenilhidantoína (v. capítulo 45). Se observa que no se alcanza una situación de estado estacionario con las dosis más altas de difenilhidantoína y que un pequeño aumento de la dosis origina al cabo de un tiempo un efecto desproporcionadamente grande sobre la concentración plasmática. (Las curvas se calcularon con el programa de modelos farmacocinéticos «Sympak» creado por el Dr. J. G. Blackman, Universidad de Otago.)

debido a que la velocidad de eliminación depende siempre en cierta medida de la concentración plasmática (normalmente debido a que, a concentraciones elevadas, contribuyen de manera significativa la excreción renal u otras vías metabólicas que no se saturan). Sin embargo, las concentraciones plasmáticas en estado estacionario de los fármacos de este tipo varían de una manera considerable e impredecible con la dosis. Asimismo, las variaciones de la velocidad de metabolización (p. ej., mediante la inducción enzimática) provocan cambios desproporcionadamente elevados de la concentración plasmática. Estos problemas son bien conocidos en fármacos como la difenilhidantoína, un anticonvulsivo en el que hay que controlar estrechamente las concentraciones plasmáticas para lograr un efecto clínico óptimo (v. capítulo 45, fig. 45.4). Comparados con los fármacos con cinética lineal, los que presentan cinética de saturación son menos predecibles en su uso clínico, razón por la que estos se suelen descartar durante el desarrollo de nuevos fármacos, si existe un candidato alternativo con cinética lineal (capítulo 60).

El cuadro clínico «Aplicaciones de la farmacocinética» resume las aplicaciones clínicas de la farmacocinética (v. más adelante).

FARMACOCINÉTICA DE POBLACIONES

▼En algunas situaciones, por ejemplo cuando un fármaco se va a utilizar en niños con una enfermedad crónica, es conveniente obtener datos farmacocinéticos en una población de pacientes en vez de en voluntarios adultos sanos. Este tipo de estudios se ven necesariamente limitados y las muestras para el análisis farmacológico son obtenidas con frecuencia de manera oportunista durante la asistencia clínica, con la consiguiente limitación de la calidad de los datos y el número de muestras recogidas de cada paciente. La farmacocinética de poblaciones estudia la mejor manera de analizar estos datos. El ajuste de datos de todos los sujetos, como si no existieran diferencias cinéticas entre individuos, y el ajuste de los datos de cada individuo por separado con posterior combinación de las estimaciones de parámetros individuales, tienen evidentes carencias. Un mejor recurso consiste en utilizar un modelo no lineal de efectos mixtos (NONMEM). Las complejidades de las técnicas estadísticas son considerables y no están en el ámbito de este capítulo: se remite al lector interesado en ellos a Sheiner y et al. (1997).

LIMITACIONES DE LA FARMACOCINÉTICA

Algunas limitaciones de los estudios farmacocinéticos resultan obvias en función de lo anteriormente expuesto. Tal es el caso de la proliferación de parámetros incluso en los modelos conceptualmente más sencillos. En esta sección comentaremos las limitaciones de su utilidad como abordaje para controlar la variabilidad individual. Hay dos premisas que ponen de manifiesto la idea de que, al relacionar la respuesta a un fármaco con su concentración plasmática, se reduce la variabilidad debida a su farmacocinética, es decir, a las variaciones en la absorción, distribución, metabolismo y excreción. Estas son:

1. La concentración plasmática de un fármaco implica una relación precisa con la concentración del fármaco en el entorno inmediato de la diana a la que se dirige (receptor, enzima, etc.).
2. Esta respuesta farmacológica solo depende de la concentración del fármaco en el entorno inmediato de dicha diana.

Mientras que la primera de estas afirmaciones resulta muy plausible en el caso de los pocos fármacos que actúan sobre una diana presente en la sangre circulante (p. ej., un fármaco fibrinolítico que actúe sobre el fibrinógeno), y razonablemente plausible para un fármaco que actúe sobre una enzima, un receptor asociado a un canal iónico, a una proteína G acoplada o a una cinasa localizada en la membrana celular, es menos probable en el caso de un receptor nuclear o cuando las células diana están protegidas por la barrera hematoencefálica. En este último caso, no resulta sorprendente que, a pesar del importante esfuerzo de investigación realizado en tal sentido, no se haya conseguido constatar que sea clínicamente útil medir las concentraciones plasmáticas de los fármacos antidepresivos o antipsicóticos, en los que se presentan, por otra parte, complejas vías metabólicas con numerosos metabolitos activos. Resulta, si acaso, sorprendente que este planteamiento funcione tan bien como lo hace en el caso de otros fármacos de acción central, en especial, de los antiepilépticos y el **litio.**

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Aplicaciones de la farmacocinética

- Los estudios farmacocinéticos efectuados a lo largo del desarrollo de un fármaco sustentan los regímenes posológicos autorizados por los organismos reguladores.
- En ocasiones, los médicos han de modificar el régimen posológico para adaptarse a las condiciones de un paciente determinado (como un neonato, un sujeto con una función renal alterada y cambiante, o un paciente tratado con fármacos que interfieren en el metabolismo de los fármacos; v. capítulo 9).
- A menudo se utiliza el efecto farmacológico (farmacodinamia) para llevar a cabo estas modificaciones, aunque algunos compuestos (como ciertos anticonvulsivos, inmunodepresores y antineoplásicos) cuentan con un intervalo terapéutico definido de concentraciones plasmáticas y es conveniente ajustar la dosis para alcanzar una concentración dentro del mismo.
- El conocimiento de las características cinéticas permite realizar un ajuste racional de la dosis. Por ejemplo:
  - En pacientes con insuficiencia renal puede ser necesario reducir notablemente la frecuencia de dosis de fármacos que se eliminan mediante excreción renal, como es el caso de la **gentamicina** (capítulo 51).
  - El aumento de la dosis necesario para lograr una concentración plasmática deseada de un compuesto como la **fenitoína** con una cinética de saturación (capítulo 45, fig. 45.4), es notablemente inferior al de otro con una cinética lineal.
- La determinación del $t_{1/2}$ aproximado de un fármaco puede resultar de gran utilidad, incluso cuando se desconozca su concentración terapéutica:
  - Para interpretar de manera correcta las reacciones adversas que aparecen mucho tiempo después de la instauración del tratamiento (p. ej., benzodiacepinas; v. capítulo 44).
  - Para decidir la necesidad o no de una dosis de carga inicial cuando se instaura el tratamiento con compuestos como la **digoxina** y la **amiodarona** (capítulo 21).
- El volumen de distribución (V_d) de un fármaco determina la magnitud de la dosis de carga necesaria. Si su valor es alto (como sucede en el caso de muchos antidepresivos tricíclicos), la hemodiálisis no constituirá un método eficaz de aumento de la velocidad de eliminación en un paciente con sobredosis.

Farmacocinética

- El aclaramiento total (CL_{tot}) de un fármaco representa el parámetro clave que describe su eliminación; la velocidad de eliminación equivale a CL_{tot} multiplicado por la concentración plasmática.
- CL_{tot} determina la concentración en el estado estacionario (C_{SS}): C_{SS} = velocidad de administración del fármaco/CL_{tot}.
- Para muchos fármacos, su desaparición del plasma sigue una evolución temporal casi exponencial. Se pueden describir algunos fármacos a través de un modelo que concibe al organismo como un compartimento único homogéneo de volumen V_d. El parámetro V_d es un volumen aparente que relaciona la cantidad del fármaco en el organismo con la concentración plasmática en cualquier momento.
- La semivida plasmática ($t_{1/2}$) es directamente proporcional a V_d e inversamente proporcional a CL_{tot}.
- Cuando se repiten las dosis o se administra el fármaco de forma continuada, la concentración plasmática se acerca a un valor de estado estacionario después de tres a cinco semividas plasmáticas.
- Los casos urgentes pueden requerir una dosis de carga para alcanzar rápidamente la concentración terapéutica.
- La dosis de carga *(L)* necesaria para conseguir la concentración plasmática inicial deseada $C_{objetivo}$ depende de V_d: $C_{objetivo} \times V_d$.
- A menudo hay que utilizar un modelo de dos compartimentos. En este caso, la cinética es biexponencial. Ambos componentes representan aproximadamente los procesos de transferencia entre el plasma y los tejidos (fase α) y de eliminación del plasma (fase β).
- Algunos fármacos siguen una cinética de «saturación», no exponencial, lo que tiene repercusiones clínicas importantes, especialmente un desproporcionado aumento de la concentración plasmática en estado estacionario cuando se incrementa la dosis diaria.

La segunda de las afirmaciones anteriores no se cumple en el caso de los fármacos que forman una unión covalente estable con las dianas farmacológicas sobre las que actúan, y que generan un efecto que perdura más allá de su presencia en solución. Ejemplos de ello son los efectos antiplaquetarios del **ácido acetilsalicílico** y el **clopidogrel** (capítulo 24) y el efecto de algunos inhibidores de la monoaminooxidasa (capítulo 47). En otros casos, los fármacos de uso terapéutico actúan solo después de un tiempo (p. ej., antidepresivos, capítulo 47) o inducen de manera gradual tolerancia (p. ej., opioides, capítulo 42) o adaptaciones fisiológicas (p. ej., corticoesteroides, capítulo 33) que alteran la relación entre la concentración y el efecto farmacológico según una pauta dependiente del tiempo.

BIBLIOGRAFÍA Y LECTURAS RECOMENDADAS

Atkinson, A.J., Daniels, C.E., Dedrick, R.L. et al.,(Eds.), 2001. Principles of Clinical Pharmacology. Academic Press, London. (*Section on pharmacokinetics includes the application of Laplace transformations, effects of disease, compartmental versus non-compartmental approaches, population pharmacokinetics, drug metabolism and transport*)

Birkett, D.J., 2002. Pharmacokinetics Made Easy (revised), second ed. McGraw–Hill, Australia, Sydney. (*Excellent slim volume that lives up to the promise of its title*)

Jambhekar, S.S., Breen, P.J., 2009. Basic Pharmacokinetics. Pharmaceutical Press, London. (*Basic textbook*)

Rowland, M., Tozer, T.N., 2010. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. Concepts and Applications. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore. Online simulations by H. Derendorf and G. Hochhaus. (*Excellent text; emphasises clinical applications*)

Farmacocinética de poblaciones

Sheiner, L.B., Rosenberg, B., Marethe, V.V., 1997. Estimation of population characteristics of pharmacokinetic parameters from routine clinical data. J. Pharmacokinet. Biopharm. 5, 445-479.

11 Variabilidad individual, farmacogenómica y medicina personalizada

RESUMEN

El presente capítulo aborda las posibles causas de las diferencias entre individuos (variabilidad interindividual) en lo que respecta a su respuesta a los fármacos. En él se tratan factores importantes, como raza, edad, embarazo, enfermedad e interacciones farmacológicas (modificaciones de la acción de un fármaco inducidas por otro). Se presenta, asimismo, la noción de farmacoterapia individualizada vinculada a la información genómica («medicina personalizada»), un área de la farmacología clínica en rápido desarrollo. El capítulo explica los principales conceptos genéticos elementales y describe brevemente diversos trastornos farmacogenéticos monogénicos que influyen en la respuesta a los fármacos. Se presentan también una serie de pruebas farmacogenómicas, entre las que se cuentan las de variantes de genes del antígeno leucocítico humano o de histocompatibilidad (HLA), y en genes que influyen en el metabolismo farmacológico o que codifican dianas farmacológicas.

INTRODUCCIÓN

La terapéutica se vería simplificada si una misma dosis de fármaco generara siempre la misma respuesta. Realmente, la variabilidad interindividual, e incluso intraindividual, es a menudo significativa. Los médicos necesitan conocer su origen, con objeto de prescribir fármacos que sean terapéuticamente eficaces y con el menor riesgo de toxicidad. Las variaciones pueden ser consecuencia de concentraciones diferentes del fármaco en su lugar de acción o de respuestas distintas a una misma concentración. El primer tipo se denomina variabilidad farmacocinética y se debe a diferencias de absorción, distribución, metabolismo o excreción (capítulos 8 y 9). El segundo se denomina variabilidad farmacodinámica. Las respuestas a ciertos agentes terapéuticos, como la mayoría de las vacunas y anticonceptivos orales (capítulo 35), son suficientemente predecibles como para permitir el establecimiento de un régimen posológico estándar, mientras que los tratamientos con **litio** (capítulo 47), antihipertensivos (capítulo 22), anticoagulantes (capítulo 24) y otros fármacos deben individualizarse, ajustándose las dosis en función del control de la concentración plasmática del fármaco o de respuestas al mismo, como los cambios en la presión arterial o la aparición de diferentes efectos adversos.

La variabilidad interindividual en la respuesta a determinados fármacos es un problema importante que, si no se considera, genera pérdida de eficacia terapéutica o efectos adversos imprevistos. La variación se debe, en parte, a factores ambientales, si bien estudios comparativos de gemelos idénticos y no idénticos indican que buena parte de ella para ciertos medicamentos está determinada genéticamente. Por ejemplo, las semividas de eliminación de la antipirina, indicador de la oxidación farmacológica hepática, y de la **warfarina,** anticoagulante oral (capítulo 24), difieren mucho menos entre gemelos idénticos que entre gemelos dicigóticos. No obstante, incluso en fármacos con componente genético conocido, como la **warfarina** (v. más adelante y capítulo 24), la inclusión de información farmacogenética en un protocolo de dosificación que incorpore otras fuentes de variabilidad (edad, sexo, etc.,) no mejora los resultados significativamente. Sin embargo, cuando se compara una estrategia estándar de dosis de carga (mediante pautas de prueba y error) con una estrategia de inicio de dosis orientada genéticamente, esta da lugar a que la concentración plasmática se mantenga más tiempo en el intervalo terapéutico durante las primeras semanas de tratamiento (v. Zineh et al., 2013, para consultar una revisión de los ensayos aleatorizados controlados recientes sobre farmacogenética y dosificación de la warfarina).

Los genes influyen en la farmacocinética alterando la expresión de las proteínas implicadas en la absorción, distribución, metabolismo o excreción (ADME) de los fármacos. La variabilidad farmacodinámica refleja las diferencias entre las dianas farmacológicas, las proteínas G u otras vías de señalización. La sensibilidad individual a reacciones adversas diferenciadas cualitativamente infrecuentes (capítulo 57) puede deberse a diferencias determinadas genéticamente en enzimas o mecanismos inmunitarios. Cabe prever que, a medida que aumente nuestro conocimiento del genoma humano y se introduzcan métodos más sencillos de identificación de las diferencias genéticas interindividuales, se haga posible el uso de información genética específica aplicable a cada paciente, con objeto de preseleccionar un fármaco que resulte eficaz y no produzca efectos secundarios, en vez de depender del método de prueba y error basado en indicios fisiológicos, como sucede en la actualidad: tal es la aspiración de la denominada *«medicina personalizada»*. Hasta la fecha, este planteamiento, al principio sobrevalorado, ha arrojado resultados relativamente modestos en cuanto a beneficios clínicos. No obstante, se están efectuando progresos y, en este contexto, la Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU. ha aprobado más de 100 anotaciones farmacogenómicas, incorporadas a los prospectos de otros tantos fármacos, y se ha duplicado su número desde la anterior edición de esta obra. Por otra parte, el uso de pruebas farmacogenómicas no se ha visto refrendado de manera uniforme por evidencias de mejora de los resultados clínicos (Zineh et al., 2013) y, en consecuencia, el planteamiento de la FDA en lo que respecta a la inclusión de información farmacogenética en los prospectos ha sido objeto de críticas (Shah y Shah, 2012). Sin embargo, parece que, en último término, las pruebas farmacogenéticas constituyen una importante contribución a la terapéutica, aunque no exenta de coste.

En el presente capítulo se describen las principales fuentes epidemiológicas de variabilidad en la respuesta farmacológica, antes de repasar algunos de los principios genéticos elementales, que conforman la base del conocimiento de los trastornos genéticos caracterizados por respuestas anómalas a los fármacos, y se concluye con una breve reseña de las pruebas farmacogenómicas actualmente disponibles y del modo en que estas comienzan a aplicarse a la farmacoterapia individualizada *(farmacogenómica)*.

La variación suele ser cuantitativa, en el sentido de que el fármaco produce un efecto mayor o menor, o de que actúa durante un período más largo o más breve ejerciendo un mismo efecto cualitativo. No obstante, es importante reseñar que el efecto es en ocasiones cualitativamente diferente en personas sensibles, a menudo por diferencias genéticas o inmunitarias. Ejemplos de ello son la hemólisis inducida por **primaquina,** en personas

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

con carencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, cuyos eritrocitos son más sensibles al estrés oxidativo (capítulo 57), o la anemia hemolítica inmunomediada causada por **metildopa,** que habitualmente produce anticuerpos antifármaco, aunque solo un reducido número de las personas que expresan esos anticuerpos desarrollan hemólisis (capítulo 14).

Variación individual

- La variabilidad es un problema importante; si no se tiene en cuenta, da lugar a:
  - Falta de eficacia.
  - Efectos nocivos inesperados.
- La variabilidad puede ser:
  - Farmacocinética.
  - Farmacodinámica.
- Las principales causas de variabilidad son:
  - Edad.
  - Factores genéticos.
  - Factores inmunitarios (capítulo 57).
  - Enfermedad (especialmente cuando influye en la excreción o el metabolismo del fármaco; p. ej., en caso de enfermedades renales o hepáticas).
  - Interacciones farmacológicas.

FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS Y VARIABILIDAD INTERINDIVIDUAL DE LA RESPUESTA FARMACOLÓGICA

ETNIA

Se dice que lo étnico es «lo perteneciente a una raza», si bien muchos antropólogos se muestran escépticos sobre el valor de tales planteamientos (Cooper et al., 2003). A los ciudadanos de la mayor parte de las sociedades modernas se les exige que se encuadren en una categoría racial o étnica, a partir de una lista de opciones elaborada a efectos censales (p. ej., el UK 2011 National Census). Los miembros de estos grupos autodefinidos comparten ciertas características, sobre la base de una herencia genética y cultural común, aunque evidentemente la diversidad es también ingente dentro de cada grupo.

A pesar de lo rudimentario de su planteamiento, esta categorización ofrece algunos indicadores relativos a la respuesta a los fármacos (Wood, 2001). Un ejemplo es la evidencia analizada en el capítulo 22, que indica que la esperanza de vida de los afroamericanos con insuficiencia cardíaca aumenta con un tratamiento combinado de **hidralacina** más un nitrato, algo que no sucede en la población blanca.

Ciertos efectos adversos son asimismo predecibles en virtud de la raza. Por ejemplo, muchas personas de origen chino presentan diferencias respecto a los europeos en cuanto a su modo de metabolizar el etanol, y producen una mayor concentración plasmática de acetaldehído, que provoca rubor y palpitaciones (capítulo 49). Asimismo, los chinos son considerablemente más sensibles que los europeos a los efectos cardiovasculares del **propranolol** (capítulo 14), mientras que los afrocaribeños lo son mucho menos. A pesar de su mayor sensibilidad a los antagonistas de los receptores β-adrenérgicos, las personas de origen chino metabolizan el propranolol más rápidamente que las de raza blanca, lo que implica diferencias farmacodinámicas en la sensibilidad de los receptores β-adrenérgicos o de su mecanismo de transducción.

En general, la eficacia del **gefitinib** (capítulo 56) en el tratamiento de pacientes con tumores pulmonares avanzados ha resultado poco alentadora, pero aproximadamente en un 10% de los enfermos, los tumores pulmonares se reducen de tamaño con rapidez en respuesta a este fármaco. Los pacientes japoneses responden al gefitinib de esta forma más eficaz con una frecuencia tres veces mayor que los de raza blanca. La razón de esta buena respuesta es la existencia de mutaciones específicas en el receptor del factor de crecimiento epidérmico (v. Wadman, 2005). Es posible que muchas de estas diferencias étnicas sean de origen genético, aunque también intervienen factores ambientales, como los relativos a hábitos de alimentación específicos. Es importante también no abandonar la búsqueda mucho más sofisticada de métodos para individualizar la medicina sobre bases farmacogenómicas (v. más adelante), solo porque el proceso, mucho más sencillo y barato, de preguntar a los pacientes su grupo étnico haya tenido cierto grado de éxito; este hecho debería ser un acicate. Si este abordaje tan imperfecto y grosero ha conseguido éxito, imagínese el éxito que podríamos tener si consiguiéramos basar la terapéutica farmacológica en estudios genéticos.

EDAD

La principal razón por la que la edad afecta a la acción de los fármacos es que su eliminación es menos eficiente en recién nacidos y personas de edad avanzada, por lo que sus efectos son mayores y más duraderos en las etapas extremas de la vida. Para algunos fármacos son también significativos otros factores asociados a la edad, como las variaciones en la sensibilidad farmacodinámica. La composición corporal cambia con la edad y la grasa contribuye en mayor proporción a la masa corporal en personas de edad avanzada, con las consiguientes modificaciones del volumen de distribución de los fármacos. Los ancianos toman más fármacos que los adultos jóvenes, por lo que la probabilidad de interacciones farmacológicas también es mayor. Pueden consultarse reseñas más completas sobre los tratamientos farmacológicos en niños y ancianos en los capítulos dedicados a las enfermedades renales y hepáticas en Atkinson et al. (2006).

INFLUENCIA DE LA EDAD EN LA EXCRECIÓN RENAL DE FÁRMACOS

La filtración glomerular (FG) en el recién nacido, normalizada según la superficie corporal, es de solo el 20% con respecto a la del adulto. Consecuentemente, las semividas de eliminación plasmática de los fármacos eliminados por el riñón son mayores en recién nacidos que en adultos (tabla 11.1). En bebés nacidos a término, la función renal aumenta hasta niveles similares a los de los adultos jóvenes en menos de 1 semana y continúa incrementándose hasta un máximo, equivalente a unas dos veces la del adulto, hacia los 6 meses. La progresión de la función renal en lactantes prematuros es más lenta. En ellos, la inmadurez renal ejerce un efecto importante en la eliminación del fármaco. Por ejemplo, en prematuros, la semivida plasmática del antibiótico **gentamicina** (v. capítulo 51) es ≥18 h, valor elevado en comparación con las 1-4 h del adulto y con las aproximadamente 10 h del recién nacido a término. En prematuros es, pues, necesario reducir y/o espaciar las dosis para evitar efectos tóxicos.

La filtración glomerular disminuye lentamente desde alrededor de los 20 años, y se reduce en un 25% a los 50 y en un 50% a los 75. La figura 11.1 muestra que el aclaramiento renal de **digoxina** en jóvenes y personas de edad avanzada se correlaciona estrechamente con el aclaramiento de creatinina, una de las medidas de la FG. Por consiguiente, la administración crónica durante años de una misma dosis diaria de digoxina a una persona a medida que envejece produce un progresivo incremento de su concentración plasmática, motivo frecuente de toxicidad por glucósidos en ancianos (v. capítulo 21).

▼La disminución de la FG relacionada con la edad no conlleva aumento de la concentración plasmática de creatinina, a diferencia de lo que sucede con su aclaramiento. En ancianos, es característico que la creatinina plasmática se mantenga dentro del intervalo adulto normal, a pesar de la sustancial disminución de la FG. Ello se debe a que, en ellos, la síntesis de creatinina se halla reducida a causa de su menor masa

Tabla 11.1 Efecto de la edad sobre la semivida de eliminación plasmática de varios fármacos

Fármaco	Media o intervalo de semivida (h)		
	Recién nacido a término[a]	*Adulto*	*Edad avanzada*
Fármacos excretados sin alteraciones principalmente por la orina			
Gentamicina	10	2	4
Litio	120	24	48
Digoxina	200	40	80
Fármacos principalmente metabolizados			
Diacepam	25-100	15-25	50-150
Fenitoína	10-30	10-30	10-30
Sulfametoxipiridacina	140	60	100

[a]En prematuros se registran variaciones incluso mayores respecto a los valores de los adultos.
Datos tomados de Reidenberg MM 1971 Renal Function and Drug Action. Saunders, Philadelphia; y Dollery CT 1991 Therapeutic Drugs. Churchill Livingstone, Edinburgh.

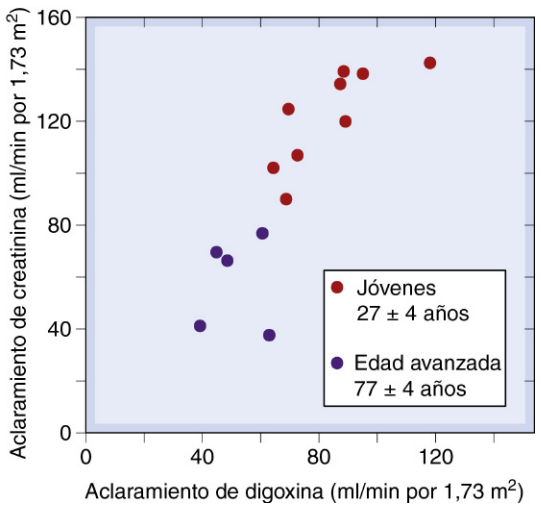


Fig. 11.1 Relación entre función renal (medida como aclaramiento de creatinina) y aclaramiento de digoxina en personas jóvenes y de edad avanzada. *(Tomado de Ewy GA et al. 1969 Circulation 34, 452.)*

muscular. En consecuencia, un valor de creatinina plasmática «normal» en un anciano no indica que su FG sea normal. La falta de reconocimiento de ese hecho y la reducción de la dosis de fármacos eliminados por excreción renal pueden dar lugar a toxicidad farmacológica.

INFLUENCIA DE LA EDAD SOBRE EL METABOLISMO DE LOS FÁRMACOS

Diversas enzimas importantes, como la oxidasa microsómica hepática, la glucuroniltransferasa, la acetiltransferasa y las enterasas plasmáticas, presentan una baja actividad en neonatos, especial si son prematuros. Estas enzimas tardan 8 semanas o más en alcanzar los niveles de actividad normales en adultos. La relativa disminución de la capacidad de conjugación en el recién nacido tiene en ocasiones consecuencias graves, como el *querníctero*, causado por desplazamiento farmacológico de la

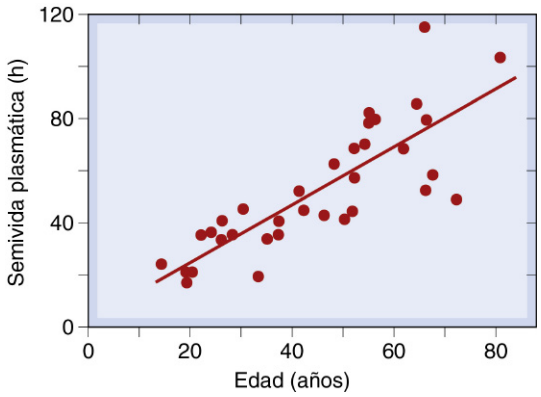


Fig. 11.2 Aumento de la semivida plasmática del diacepam con la edad en 33 personas sanas. Obsérvese la mayor variabilidad a medida que la semivida aumenta al envejecer. *(Tomado de Klotz U et al. 1975 J Clin Invest 55, 347.)*

bilirrubina de sus sitios de unión en la albúmina (capítulo 8), y el «síndrome gris del recién nacido», provocado por el antibiótico **cloranfenicol** (v. capítulo 51). Esta alteración, en ocasiones mortal, inicialmente se consideró debida a sensibilidad bioquímica específica al fármaco en lactantes de corta edad, aunque en realidad es solo consecuencia de la acumulación de concentraciones muy altas de cloranfenicol a causa de una conjugación hepática lenta. El cloranfenicol no es más tóxico para los bebés que para los adultos, siempre y cuando se reduzca la dosis teniendo en cuenta este hecho. La conjugación lenta es también una de las razones por las que la **morfina** (excretada principalmente como glucurónido; v. capítulo 42) no se utiliza como analgésico durante el parto, ya que el fármaco transferido a través de la placenta tiene una semivida prolongada en el recién nacido y puede causar una depresión respiratoria duradera.

Con la edad, la actividad de las enzimas microsómicas hepáticas disminuye lentamente (y de forma muy variable) y el volumen de distribución de fármacos liposolubles aumenta en paralelo a la proporción de grasa corporal. Una de sus consecuencias es el incremento de la semivida del ansiolítico **diacepam** en edades avanzadas (fig. 11.2). Algunas otras benzodiacepinas y sus metabolitos activos muestran incluso mayores aumentos de la semivida asociados a la edad. Dado que la semivida determina la evolución temporal de la acumulación de fármaco cuando las dosis son repetidas (capítulo 10), en ancianos pueden generarse, a lo largo de días o semanas, efectos graduales, a veces atribuidos erróneamente al deterioro de la memoria relacionado con la edad, en vez de a la acumulación de fármaco. Aun cuando la semivida promedio de un fármaco resulte escasamente afectada, con la edad a menudo se registran llamativos incrementos de la *variabilidad* de la semivida (v. fig. 11.2). Ello resulta importante, puesto que en una población de ancianos habrá personas con tasas de metabolización de fármacos extremadamente bajas, mientras que tales extremos no se dan tan habitualmente en poblaciones de adultos jóvenes. Por consiguiente, las autoridades responsables de la normativa farmacológica suelen requerir estudios en ancianos como parte del proceso de evaluación de los fármacos probablemente destinados a ellos.

VARIABILIDAD EN LA SENSIBILIDAD A LOS FÁRMACOS RELACIONADA CON LA EDAD

La misma concentración plasmática de un medicamento puede producir efectos diferentes en jóvenes y en ancianos. Un ejemplo de ello son las benzodiacepinas (capítulo 44), que inducen más confusión y menor sedación en personas de edad avanzada que en jóvenes. Análogamente, los fármacos hipotensores (capítulo 22) causan hipotensión ortostática más frecuentemente en ancianos que en adultos más jóvenes.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

EMBARAZO

El embarazo provoca cambios fisiológicos que influyen en el comportamiento del fármaco (capítulo 8) en la madre y el feto. La concentración de albúmina plasmática materna se reduce e influye en la unión a proteínas de los fármacos. El gasto cardíaco aumenta, y se incrementa el flujo renal y la FG, así como la eliminación renal de fármacos. Las moléculas lipófilas atraviesan con rapidez la barrera placentaria, mientras que el paso de fármacos hidrófobos es lento, limitando la exposición fetal a ellos tras una única dosis materna. La barrera placentaria impide el paso de algunos fármacos de un modo tan eficaz (p. ej., heparinas de bajo peso molecular; capítulo 24), que estos pueden ser administrados crónicamente a la madre sin efectos sobre el feto. No obstante, los fármacos que llegan al feto se eliminan más despacio que en la madre. La actividad de la mayoría de las enzimas del hígado fetal que intervienen en el metabolismo de los fármacos es mucho menor que la de los adultos. Además, el riñón fetal no es una vía de eliminación eficaz, dado que el fármaco se excreta al líquido amniótico, que es deglutido por el feto. Una reseña más detallada a este respecto puede consultarse en Atkinson et al. (2006).

ENFERMEDAD

Los fármacos terapéuticos son recetados a personas enfermas, por lo que los efectos de las propias enfermedades en las respuestas a los fármacos son muy importantes, especialmente en enfermedades de los principales órganos responsables del metabolismo del fármaco, así como de su excreción (y la de sus metabolitos). Un tratamiento pormenorizado de este campo va más allá del ámbito de esta obra, por lo que los lectores interesados pueden consultar textos clínicos, como los capítulos dedicados a la enfermedad renal y hepática en Atkinson et al. (2006). Las enfermedades pueden producir variaciones en la farmacocinética o la farmacodinamia. Así, la existencia de trastornos relativamente frecuentes, como las alteraciones de la función renal o hepática, predispone a la toxicidad, al ocasionar efectos farmacológicos inesperadamente intensos o prolongados por incremento de la concentración de fármaco tras una dosis «estándar». La absorción del medicamento se hace más lenta en los trastornos que provocan estasis gástrica (p. ej., *migraña, neuropatía diabética*) y es a veces incompleta en pacientes con malabsorción, por trastornos ileales o pancreáticos o por edema de la mucosa ileal producido por insuficiencia cardíaca o síndrome nefrótico. El *síndrome nefrótico* (caracterizado por proteinuria intensa, edema y reducción de la concentración plasmática de albúmina) altera la absorción de fármacos por edema de la mucosa intestinal; altera la distribución del fármaco mediante modificaciones de su unión a la albúmina plasmática, y produce una insensibilidad a diuréticos como la **furosemida,** que actúa sobre los mecanismos de transporte iónico en la superficie luminal del epitelio tubular (capítulo 29), debida a su unión a la albúmina en el líquido tubular. El *hipotiroidismo* se asocia a mayor sensibilidad a varios fármacos (p. ej., **petidina**), por razones poco conocidas. La *hipotermia* (a la que son especialmente propensas las personas de edad avanzada) disminuye de manera significativa el aclaramiento de muchos fármacos.

Otros trastornos afectan a los receptores y a los mecanismos de transducción de señales (v. capítulo 3). Entre ellos se cuentan los siguientes:

- Enfermedades que influyen en los receptores:
  - *Miastenia gravis,* una enfermedad autoinmunitaria caracterizada por la presencia de anticuerpos contra los receptores nicotínicos de acetilcolina (capítulo 13) y por el aumento de la sensibilidad a los bloqueantes neuromusculares (p. ej., **vecuronio**) y a otros fármacos que influyen en la transmisión neuromuscular (p. ej., *antibióticos aminoglucósidos;* capítulo 51).
  - *Diabetes insípida nefrógena ligada al cromosoma X,* caracterizada por la existencia de receptores anómalos de la hormona antidiurética (ADH, vasopresina; capítulo 29) e insensibilidad a la ADH.
  - *Hipercolesterolemia familiar,* enfermedad hereditaria de los receptores de lipoproteínas de baja densidad (capítulo 23); su forma homocigótica es relativamente resistente al tratamiento con estatinas (que actúan, sobre todo, aumentando la expresión de estos receptores), mientras que la forma heterocigótica, más frecuente, responde bien a las estatinas.
- Enfermedades que afectan a los mecanismos de transducción de señales:
  - *Seudohipoparatiroidismo,* que se debe a una alteración del acoplamiento de los receptores con la adenilato ciclasa.
  - *Pubertad precoz familiar* e *hipertiroidismo,* causados por adenomas tiroideos funcionales, originados a su vez por mutaciones en los receptores acoplados a la proteína G, que les confieren actividad constitutiva (permanecen «activados» aun en ausencia de las hormonas que son sus agonistas naturales).

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Muchos pacientes, especialmente los ancianos, reciben de forma continuada uno o más fármacos en el tratamiento de enfermedades crónicas, como la hipertensión arterial, la insuficiencia cardíaca, la artrosis, etc. Los episodios agudos (p. ej., infecciones, infarto de miocardio) son tratados con fármacos adicionales. Por tanto, la posibilidad de interacciones entre los fármacos es importante, y dichas interacciones son responsables del 5-20% de las reacciones adversas a los medicamentos. Estas pueden ser graves (se estima que alrededor del 30% de las reacciones adversas mortales son consecuencia de interacciones farmacológicas). Los fármacos también interactúan con compuestos químicos presentes en ciertos componentes de la dieta (p. ej., zumo de pomelo, que regula a la baja la expresión de CYP3A4 en el intestino) y remedios fitoterápicos (como el hipérico; capítulo 47). La administración de una determinada entidad química (A) puede alterar la acción de otra (B) mediante uno de los siguientes mecanismos generales:[1]

1. Modificación del efecto farmacológico de B sin alterar su concentración en el líquido intersticial (interacción farmacodinámica).
2. Alteración de la concentración de B en su sitio de acción (interacción farmacocinética), según se describe en los capítulos 8 y 9.

INTERACCIÓN FARMACODINÁMICA

La interacción farmacodinámica se produce de muy diversas maneras (incluidas las tratadas en el epígrafe sobre antagonismo farmacológico del capítulo 2). Existen numerosos mecanismos y, probablemente, citar algunos ejemplos de relevancia clínica sea más útil que intentar abordar una clasificación de ellos.

- Los antagonistas β-adrenérgicos disminuyen la eficacia de agonistas β-adrenérgicos como el **salbutamol** (capítulo 14).

[1]Debe citarse una tercera categoría de interacciones farmacológicas, en la que dos medicamentos interactúan *in vitro,* por lo que uno o ambos quedan inactivados. En el proceso no están implicados procesos farmacológicos, sino exclusivamente químicos. Un ejemplo es la formación de un complejo entre el **tiopental** y el **suxametonio,** que no deben mezclarse en la misma jeringuilla. La **heparina** tiene carga eléctrica elevada, por lo que interactúa con diversos fármacos básicos; en ocasiones se utiliza para mantener abiertas las vías intravenosas o las cánulas, y puede inactivar los fármacos básicos cuando estos se inyectan sin lavar primero la vía con solución salina.

- Numerosos diuréticos reducen la concentración plasmática de K^+ (v. capítulo 29) y, en consecuencia, predisponen a la toxicidad de la **digoxina** y los *antiarrítmicos de tipo III* (capítulo 21).
- El **sildenafilo** inhibe la isoforma de la fosfodiesterasa (tipo V) que hidroliza el GMPc (capítulos 20 y 35); por consiguiente, potencia los nitratos orgánicos, que activan la guanilato ciclasa y pueden provocar hipotensión grave en pacientes que los toman.
- Los *inhibidores de la monoaminooxidasa* incrementan la cantidad de noradrenalina almacenada en las terminaciones nerviosas noradrenérgicas y, por consiguiente, interactúan peligrosamente con fármacos como la **efedrina** o la **tiramina,** que inducen liberación de la noradrenalina almacenada. Ello también puede ocurrir con ciertos alimentos ricos en tiramina, por ejemplo, quesos fermentados como el Camembert (v. capítulo 47).
- La **warfarina** (o el acenocumarol) compite con la vitamina K dificultando la síntesis hepática de varios factores de coagulación (v. capítulo 24). Si se inhibe la síntesis de vitamina K en el intestino (p. ej., por antibióticos), la acción anticoagulante de estos fármacos aumenta.
- El riesgo de hemorragia, especialmente gástrica, causado por la warfarina se incrementa por fármacos que producen hemorragias por mecanismos diferentes (p. ej., el **ácido acetilsalicílico,** inhibidor de la síntesis de tromboxano A_2 plaquetario que puede dañar el estómago; capítulo 26).
- Las *sulfamidas* impiden la síntesis de ácido fólico por las bacterias y otros microorganismos; el **trimetoprim** inhibe la reducción a su forma activa de tetrahidrofolato. Administrados juntos, estos fármacos ejercen una acción sinérgica, útil en el tratamiento de la infección por *Pneumocystis* (capítulos 53 y 54).
- Los *antiinflamatorios no esteroideos* (AINE; capítulo 26), como el **ibuprofeno** o la **indometacina,** inhiben la biosíntesis de prostaglandinas, incluidas las vasodilatadoras/natriuréticas renales (prostaglandina E_2, prostaglandina I_2). Cuando se administran AINE a pacientes que reciben tratamiento con antihipertensivos, aumentan la presión arterial. Si se administran a pacientes en tratamiento con diuréticos por insuficiencia cardíaca crónica, pueden producir retención de sal y agua, con la consiguiente descompensación cardíaca.[2]
- Los antagonistas de los receptores H_1 de histamina, como la **prometacina,** suelen producir somnolencia como efecto adverso. Esto resulta más problemático cuando estos fármacos se toman con alcohol, elevando el riesgo de accidentes laborales o de tráfico.

Interacción farmacocinética

Cada uno de los cuatro procesos básicos que determinan el comportamiento farmacocinético de un fármaco –absorción, distribución, metabolismo y excreción– pueden verse afectados por otros fármacos. Tales interacciones se tratan en los capítulos 8 y 9.

Interacciones farmacológicas

- Son numerosas y variadas: en caso de duda, búsquense en medios especializados.
- Las interacciones pueden ser farmacodinámicas o farmacocinéticas.
- Las farmacodinámicas son a menudo predecibles en función de las acciones de los fármacos que interactúan.
- Las interacciones farmacocinéticas pueden tener efectos sobre los siguientes procesos:
  - Absorción (capítulo 8).
  - Distribución (p. ej., competición en la unión a proteínas; capítulo 8).
  - Metabolismo hepático (inducción o inhibición; capítulo 9).
  - Excreción renal (capítulo 9).

VARIABILIDAD GENÉTICA EN LA RESPUESTA A LOS FÁRMACOS

FUNDAMENTOS DE GENÉTICA

Los *genes,* las unidades fundamentales de la herencia, son secuencias ordenadas de nucleótidos (adenina, guanina, timina y citosina, A, G, T, C) localizadas en posiciones determinadas de una cadena de ADN en particular. Por convenio, los genes se abrevian igual que la proteína que codifican, aunque se escriben en cursiva; por ejemplo, la «CYP2D6» representa una proteína, mientras que «*CYP2D6*» es el gen que la codifica. La mayor parte del ADN celular se localiza en los cromosomas, dentro de los núcleos celulares, aunque una pequeña cantidad del mismo está presente en las mitocondrias y se hereda de la madre (ya que el óvulo aporta las mitocondrias al cigoto). El ADN se *transcribe* a ARN mensajero complementario (ARNm), que, a su vez, se *traduce* en el retículo endoplásmico rugoso, formando una secuencia de aminoácidos. El péptido resultante experimenta un proceso de plegado y, en ocasiones, modificaciones postraducción para formar la proteína final. La secuencia de ADN que codifica una proteína se conoce como *exón.* Los *intrones* son secuencias de ADN que interrumpen el exón. Los intrones se transcriben a ARNm, aunque estas secuencias son eliminadas del mensaje y no se traducen a proteínas. La velocidad de transcripción está controlada por regiones promotoras de ADN a las que se une la ARN polimerasa para iniciar la transcripción.

Las *mutaciones* son cambios hereditarios en la secuencia básica de ADN que pueden, o no,[3] producir cambios en la secuencia de aminoácidos de la proteína que el correspondiente gen codifica. La mayoría de las alteraciones en la estructura de las proteínas son perjudiciales, de forma que el gen alterado desaparece en las generaciones sucesivas por efecto de la selección natural. Sin embargo, un reducido número de cambios puede suponer una situación ventajosa, al menos en determinadas circunstancias ambientales. Un ejemplo destacado desde el punto de vista farmacogenético es el gen ligado al cromosoma X que codifica la *glucosa-6-fosfato deshidrogenasa* (G6PD); la deficiencia de esta enzima confiere resistencia parcial al paludismo (lo que supone una considerable ventaja selectiva en regiones en las que esta enfermedad es común), a expensas de una mayor propensión a la hemólisis en respuesta al estrés oxidativo que se experimenta ante la exposición a diversos componentes de la dieta y fármacos (p. ej., el antipalúdico **primaquina;** v. capítulo 54). Esta ambigüedad hace que el gen anómalo quede preservado en futuras generaciones, con una frecuencia dependiente del equilibrio de las presiones selectivas del entorno. Por tanto, la distribución

[2]La interacción con diuréticos implica en ocasiones una interacción farmacocinética, además del efecto farmacodinámico aquí descrito, ya que los AINE compiten con los ácidos débiles, incluidos los diuréticos, por la secreción tubular renal; véase el capítulo 9.

[3]El código genético es «redundante», es decir, que en él más de un conjunto de tripletes de bases de nucleótidos codifican cada aminoácido. Si una mutación produce un cambio de base que genera un triplete que codifica el mismo aminoácido que el original, no hay cambio en la proteína correspondiente y, consecuentemente, tampoco en la función: se trata de una mutación «silente». Este tipo de mutaciones no confieren ventajas ni desventajas, por lo que no son eliminadas por selección natural ni acumuladas en la población a expensas del gen natural.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de la deficiencia de G6PD es similar a la distribución geográfica del paludismo. La situación en la que varias formas funcionalmente diferenciadas de un gen son comunes en una población se denomina polimorfismo «equilibrado» (debido a que, p. ej., una desventaja en un homocigoto es equilibrada por una ventaja en un heterocigoto).

Los *polimorfismos* son secuencias alternativas en un *locus* de la cadena de ADN (alelos) que persisten en una población durante varias generaciones. Se originan inicialmente por una mutación, y son estables si son no funcionales, o bien desaparecen en generaciones sucesivas si, como suele ser el caso, son perjudiciales. Sin embargo, si las presiones selectivas predominantes en el entorno son favorables a la nueva secuencia, se genera una ventaja selectiva y puede aumentar la frecuencia del polimorfismo en generaciones sucesivas. Dado que en la actualidad se pueden secuenciar fácilmente los genes, ha quedado claro que los *polimorfismos de nucleótido único* (SNP; variaciones de secuencia de ADN que se producen cuando se altera un solo nucleótido de la secuencia de ADN) son muy frecuentes. Tales variantes implican sustitución de un nucleótido por otro (habitualmente sustitución de C por T), o la deleción o la inserción de un nucleótido. Las inserciones y deleciones originan un «desplazamiento del marco de lectura» en la traducción. Por ejemplo, tras una inserción, el primer elemento del siguiente triplete del código se convierte en el segundo y todas las bases sucesivas quedan desplazadas «a la derecha». El resultado puede ser una pérdida de la síntesis proteica, la síntesis de una proteína anómala o una velocidad anómala de síntesis proteica.

Los SNP se producen cada 100-300 bases a lo largo del genoma humano, constituido por 3.000 millones de bases. Alrededor de dos tercios de los SNP corresponden a sustituciones de C por T y se localizan en zonas del genoma tanto codificantes (genes) como no codificantes. Un SNP concreto puede ser un determinante importante de enfermedad. Tal es el caso de una variante genética frecuente debida a un SNP en uno de los factores de coagulación, conocido como factor V Leiden, causante de la forma más habitual de trombofilia hereditaria (capítulo 24). Esto implica un aumento del riesgo de trombosis venosa en respuesta a factores ambientales, como la inmovilidad prolongada, aunque tal vez podría haber supuesto una cierta ventaja para los ancestros que presentaban un riesgo más elevado de hemorragia que de trombosis. Alternativamente, cabe la posibilidad de que la predisposición a la enfermedad dependa de una combinación de varios SNP en un gen o cerca del mismo. Tales combinaciones se conocen como *haplotipos* y se heredan de cada uno de los progenitores.

TRASTORNOS FARMACOGENÉTICOS MONOGÉNICOS

En los casos en los que una mutación altera profundamente la función de un gen, es posible el desarrollo de un «trastorno monogénico», heredado según un patrón mendeliano. Este mecanismo fue identificado a comienzos del siglo XX en el albinismo (los albinos carecen de una enzima necesaria para la síntesis del pigmento pardo melanina) y en otros «errores congénitos del metabolismo» por Archibald Garrod, médico británico iniciador del estudio de la genética bioquímica. La investigación de este extenso grupo de enfermedades raras ha contribuido decisivamente al desarrollo de nuestros conocimientos sobre patología molecular, ejemplos de los cuales son los referidos a la hipercolesterolemia familiar y al mecanismo de acción de las estatinas (capítulo 23).

DEFICIENCIA DE COLINESTERASA PLASMÁTICA

En los años cincuenta, Walter Kalow descubrió que la sensibilidad al **suxametonio** se correlaciona con la variabilidad genética en la velocidad de metabolización del fármaco, como consecuencia de un carácter mendeliano autosómico recesivo. Este bloqueante neuromuscular de acción corta se emplea con profusión en anestesia y suele ser hidrolizado con rapidez por la colinesterasa plasmática (capítulo 13). Aproximadamente 1 de cada 3.000 personas no inactiva el suxametonio con rapidez y experimenta bloqueo neuromuscular prolongado si se la trata con este fármaco. Ello se debe a que un gen recesivo origina un tipo anómalo de colinesterasa plasmática. Esta enzima anómala presenta un patrón modificado de especificidad de sustrato e inhibición, que se puede detectar mediante una prueba sanguínea en la que se mide el efecto de la **dibucaína,** que inhibe la enzima anómala en menor medida que la enzima normal. Los heterocigotos hidrolizan el suxametonio a una velocidad más o menos normal, pero su colinesterasa plasmática es menos sensible a la dibucaína, con valores intermedios entre los de los sujetos normales y los homocigotos. Solo estos últimos expresan la enfermedad: parecen completamente sanos si no son expuestos a suxametonio (o, presumiblemente, a compuestos químicos muy relacionados), experimentando una parálisis prolongada cuando reciben dosis que en una persona sana inducen bloqueo neuromuscular solo durante unos minutos.[4] Hay otras razones por las que las respuestas al suxametonio son anómalas en determinados pacientes; una de ellas es la *hiperpirexia maligna* (capítulo 13), reacción farmacológica adversa idiosincrásica determinada genéticamente, que afecta al receptor de rianodina (capítulo 4). Es importante realizar pruebas en miembros de la familia que puedan estar afectados, aunque el trastorno es tan infrecuente que, en la actualidad, no resulta práctico efectuar pruebas de detección sistemática previas al uso terapéutico del suxametonio.

PORFIRIA INTERMITENTE AGUDA

Las *porfirias* hepáticas son trastornos farmacogenéticos prototípicos en los que los pacientes presentan síntomas incluso sin exposición a un fármaco, y en los que una amplia variedad de agentes farmacológicos puede provocar un empeoramiento muy grave de la evolución de la enfermedad. Son trastornos hereditarios que afectan a la vía bioquímica de la biosíntesis del hemo de las porfirinas. La *porfiria intermitente aguda* es la forma más frecuente y grave. Se trata de una alteración autosómica dominante, debida a una de las múltiples mutaciones que afectan al gen que codifica la *porfobilinógeno desaminasa* (PBGD), enzima clave en la biosíntesis del hemo en los precursores de eritrocitos, los hepatocitos y otras células. Todas estas mutaciones reducen la actividad de la enzima, y las manifestaciones clínicas se deben a la consiguiente acumulación de precursores del hemo, incluidas las porfirinas. En determinadas circunstancias se produce una intensa interacción con el entorno, por exposición a fármacos, hormonas y otros productos químicos. El uso de sedantes, anticonvulsivos y otros fármacos en pacientes con porfiria no diagnosticada resulta en ocasiones mortal, aunque con un tratamiento sintomático apropiado la mayoría se recuperan por completo.[5] Muchos fármacos, en especial, aunque no exclusivamente, los

[4]Un hombre de mediana edad aparentemente sano fue tratado de hipertensión por uno de los autores durante varios meses; un psiquiatra también lo trataba por depresión. El cuadro depresivo no mejoraba por otros medios, por lo que fue sometido a tratamiento electroconvulsivo (TEC). Para prevenir lesiones inducidas por las convulsiones se utilizó suxametonio, que generalmente provoca parálisis de corta duración. Sin embargo, este paciente recuperó la consciencia unos 2 días más tarde y se halló en una unidad de cuidados intensivos cuando le estaba siendo retirada la ventilación artificial. Análisis posteriores demostraron que era homocigótico para una forma ineficaz de colinesterasa plasmática.

[5]La esperanza de vida, deducida de datos de archivo del registro civil, de pacientes con porfiria diagnosticados retrospectivamente en grupos familiares extensos de Escandinavia fue normal hasta la generalización del uso de barbitúricos y otros sedantes y anticonvulsivos durante el siglo XX, a partir del cual cayó en picado. El *British National Formulary* incluye una amplia y útil lista de fármacos que deben evitarse, aunque con la advertencia de que los no incluidos en ella no son necesariamente seguros en estos pacientes.

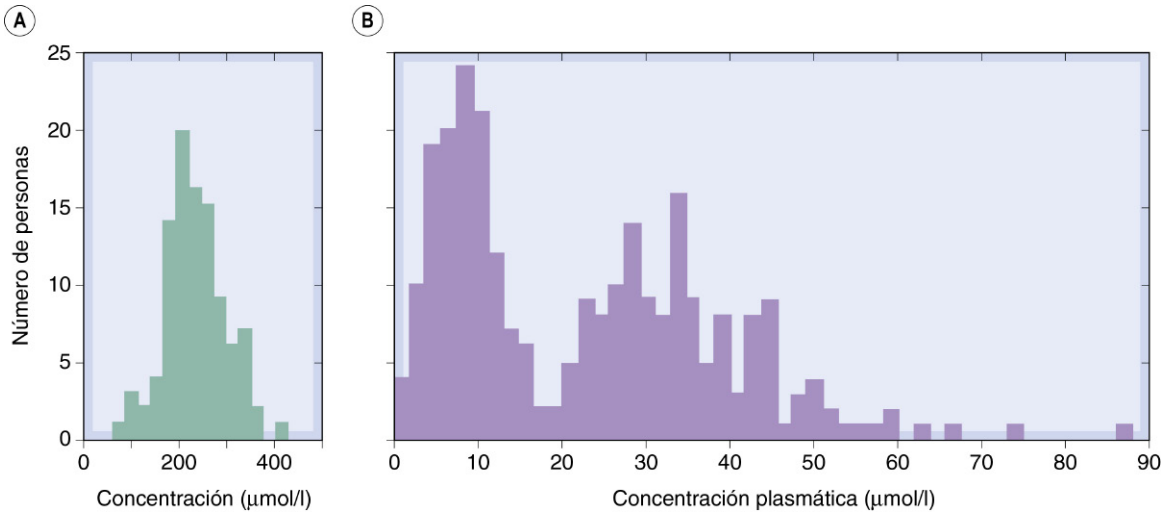


Fig. 11.3 Distribución de las concentraciones plasmáticas individuales para dos fármacos en seres humanos. [**A**] Concentración plasmática de salicilato 3 h después de la administración oral de salicilato sódico. [**B**] Concentración plasmática de isoniacida 6 h después de su administración oral. Obsérvense los valores con una distribución normal para el salicilato, en comparación con la distribución bimodal de la isoniacida. *([A], tomado de Evans DA, Clarke CA 1961 Br Med Bull 17, 234-280; [B], tomado de Price-Evans DA 1963 Am J Med 3, 639.)*

que inducen enzimas CYP (p. ej., barbitúricos, **griseofulvina, carbamacepina,** estrógenos; v. capítulo 9), producen ataques agudos en personas propensas. Las porfirinas se sintetizan a partir del ácido δ-aminolevulínico (ALA), formado por la ALA sintasa en el hígado. Esta enzima es inducida por fármacos como los barbitúricos, aumentando la producción de ALA y, en consecuencia, la acumulación de porfirinas. Como se ha indicado, el carácter genético se hereda de forma autosómica dominante, aunque la enfermedad manifiesta es cinco veces más común en mujeres que en hombres, porque las fluctuaciones hormonales precipitan los ataques agudos.

DEFICIENCIA DE LA ACETILACIÓN DE FÁRMACOS

Los ejemplos hasta ahora mencionados aluden a enfermedades infrecuentes. Sin embargo, en los años sesenta, Price-Evans demostró que la tasa de acetilación de fármacos variaba entre poblaciones, debido a un polimorfismo equilibrado. La figura 11.3 compara la distribución aproximadamente gaussiana de las concentraciones plasmáticas obtenidas 3 h después de la administración de una dosis de **salicilato** con la distribución bimodal de las concentraciones plasmáticas tras una dosis de **isoniacida.** La concentración de isoniacida fue <20 μmol/l en alrededor de la mitad de la población, y en este grupo la moda fue de aproximadamente 9 μmol/l. En la otra mitad (concentración plasmática > 20 μmol/l), la moda fue de aproximadamente 30 μmol/l. La eliminación de isoniacida depende fundamentalmente de la acetilación, catalizada por una enzima acetiltransferasa (capítulo 9). Las poblaciones de raza blanca incluyen a grandes rasgos igual número de «acetiladores rápidos» y «acetiladores lentos». La característica de la acetilación rápida o lenta es controlada por un solo gen recesivo asociado a baja actividad de acetiltransferasa hepática. Otros grupos étnicos presentan diferentes proporciones de acetiladores rápidos y lentos. La isoniacida produce dos formas diferentes de toxicidad. Una es la neuropatía periférica, producida por la propia isoniacida, más común en acetiladores lentos. La otra es la hepatotoxicidad, provocada por el metabolito acetilado, al menos en ciertas poblaciones. Esta variación genética produce un cambio cualitativo en el patrón de toxicidad inducido por el fármaco en diferentes poblaciones.

La acetiltransferasa también es importante en el metabolismo de otros fármacos, como la **hidralacina** (capítulo 22), la **procainamida** (capítulo 21), la **dapsona** y otras sulfamidas (capítulo 51), y el estado acetilador influye en el *lupus* inducido por fármacos (trastorno autoinmunitario que afecta a diversos órganos, como la piel, las articulaciones y los riñones). No obstante, ningún método de fenotipificación (midiendo la cinética de transformación del fármaco) o de genotipificación de la acetiltransferasa se ha incorporado a la práctica de rutina, tal vez porque estos fármacos se utilizan relativamente poco y se dispone de varios tratamientos alternativos que se prefieren habitualmente.

OTOTOXICIDAD DE LOS AMINOGLUCÓSIDOS

En los ejemplos mencionados, las variaciones en los genes cromosómicos producen variabilidad en la respuesta a los fármacos. En algunas familias, la mayor sensibilidad a la pérdida auditiva producida por antibióticos aminoglucósidos (v. capítulo 51) se hereda según un patrón bastante diferente a los anteriores, en concreto, exclusivamente a través de la madre a todos sus hijos. Este es el patrón esperado de un gen mitocondrial, y la mutación predisponente más habitual es la *m.1555A>G*, una mutación del ADN mitocondrial. Esta mutación es responsable del 30-60% de los casos de ototoxicidad por aminoglucósidos en China, donde estos antibióticos se emplean frecuentemente. Los aminoglucósidos actúan uniéndose a los ribosomas bacterianos (capítulo 51), que comparten propiedades con los ribosomas mitocondriales humanos (se cree que las mitocondrias evolucionaron a partir de bacterias simbióticas). Los aminoglucósidos producen ototoxicidad en todas las personas expuestas a dosis demasiado altas. La mutación *m.1555A>G* hace que los ribosomas mitocondriales sean incluso más parecidos a sus equivalentes bacterianos, aumentando la afinidad del fármaco, que permanece unido a los ribosomas en las células pilosas del oído durante varios meses tras la administración de una sola dosis a personas propensas. La detección sistemática de esta variante puede ser apropiada en niños que probablemente requerirán tratamiento con aminoglucósidos (Bitner-Glindzicz y Rahman, 2007).

FÁRMACOS Y PRUEBAS FARMACOGENÓMICAS DISPONIBLES PARA USO CLÍNICO

Se preveía que las pruebas clínicas destinadas a predecir el grado de respuesta a los fármacos constituyeran una de las primeras aplicaciones de la secuenciación del genoma humano,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

aunque su desarrollo se ha visto ralentizado por diversos obstáculos científicos, comerciales, políticos y educativos (Flockhart et al., 2009). La financiación de los fármacos costosos, ya sea por parte de la administración o de las entidades aseguradoras, depende cada vez en mayor medida de la evidencia de los datos de coste-eficacia. Las nuevas pruebas deben mejorar de forma incuestionable nuestra actual capacidad de prescribir de forma óptima, indicando con claridad la pertinencia de cambios en las pautas de prescripción, como el utilizar un fármaco diferente o un régimen posológico diferente. Hasta la fecha, los datos que avalan la realización de cualquier tipo de prueba farmacogenética son menos convincentes que el planteamiento ideal de efectuar ensayos controlados aleatorizados sobre estrategias de prescripción de base farmacogenómica, en comparación con la práctica actual optimizada. No obstante, varias de las pruebas mencionadas a continuación cada vez se aplican más en clínica. Entre ellas se cuentan: a) variantes de distintos antígenos leucocíticos humanos o de histocompatibilidad (HLA) estrechamente correlacionadas con la propensión a reacciones adversas graves inespecíficas y cualitativamente diferenciadas; b) genes que controlan diversos aspectos del metabolismo farmacológico, y c) genes que codifican dianas farmacológicas. Una prueba específica para la **warfarina** combina información genética sobre su metabolismo con información sobre su diana. La sensibilidad genética de los perros de raza collie a los efectos neurotóxicos de la **ivermectina,** mencionada en el capítulo 8, es importante en medicina veterinaria y se debe a una variante de la glucoproteína P que altera las propiedades de la barrera hematoencefálica en perros con antepasados collie. En el futuro, los genes que codifican proteínas que influyen en la distribución de fármacos en el ser humano también pueden ser un territorio propicio para el desarrollo de nuevas pruebas.

Metodología: las mutaciones de la línea germinal pasan a la siguiente generación cuando están presentes en todas las células. En la práctica, las pruebas para detectar dichas mutaciones suelen efectuarse en muestras de sangre venosa que contienen ADN cromosómico y mitocondrial en los leucocitos. Las mutaciones en células somáticas subyacen a la patogenia de ciertos tumores (capítulo 5), y la presencia o ausencia de dichas mutaciones orienta la selección de fármacos. Las pruebas genómicas se realizan en ADN de muestras tumorales obtenidas quirúrgicamente y suponen amplificación de la secuencia o secuencias pertinentes y el uso de métodos de biología molecular, con frecuencia con tecnología de chips de ADN para identificar los diferentes polimorfismos.

PRUEBAS GENÉTICAS DE HLA

ABACAVIR Y *HLAB*5701*

▼El **abacavir** (capítulo 52) es un inhibidor de la transcriptasa muy eficaz en el tratamiento de la infección por el VIH. Su uso se ha visto limitado por el desarrollo de exantemas graves como efecto adverso. La propensión a dicho efecto está muy relacionada con la variante del antígeno leucocítico humano (HLA) *HLAB*5701,* cuya prueba se emplea con profusión y es avalada por ensayos prospectivos; véase la figura 11.4 (Lai-Goldman y Faruki, 2008).

ANTICONVULSIVOS Y *HLAB*1502*

▼La **carbamacepina** (capítulo 45) también puede producir exantemas graves (potencialmente mortales), como el *síndrome de Stevens-Johnson* (exantema multiforme con ampollas y otras lesiones que se extiende al tubo digestivo) y la *necrólisis epidérmica tóxica* (en la que la capa externa de la piel se separa de la dermis como si estuviera escaldada). Estos cuadros se asocian a un alelo HLA particular, el *HLAB*1502*, casi exclusivo de personas de origen asiático (Man et al., 2007). La FDA recomienda que en personas de origen chino se proceda a la detección de este alelo antes de iniciar el tratamiento. Quienes desarrollan estas reacciones a la carbamacepina pueden presentar problemas similares si son tratadas con **fenitoína,** y se ha asociado el mismo alelo a reacciones de hipersensibilidad a este fármaco.

CLOZAPINA Y *HLA-DQB1*0201*

▼La **clozapina** es un antipsicótico singularmente eficaz, con un patrón de efectos adversos diferente al de los antipsicóticos clásicos (capítulo 46). Su uso es limitado por la aparición de agranulocitosis aproximadamente en el 1% de los pacientes. Se ha asociado a *HLA-DQB1*0201,* aunque los estudios efectuados hasta la fecha han sido pequeños y aún queda por establecer la especificidad y la sensibilidad de las pruebas.

Farmacogenética y farmacogenómica

- Entre los trastornos hereditarios que influyen en las respuestas a fármacos se cuentan los siguientes:
  - Deficiencia de glucosa-6-fosfatasa, un trastorno ligado al sexo en el que los hombres (u, ocasionalmente, las mujeres homocigóticas) afectados experimentan hemólisis cuando se exponen a diferentes compuestos químicos, como el antipalúdico **primaquina.**
  - Deficiencia de colinesterasa plasmática, un trastorno autosómico recesivo que confiere sensibilidad al bloqueante neuromuscular suxametonio.
  - Porfiria intermitente aguda, una enfermedad autosómica dominante, más grave en mujeres, y cuyas crisis graves se ven precipitadas por fármacos u hormonas sexuales endógenas inductoras de enzimas CYP.
  - Deficiencia de la acetilación de fármacos, polimorfismo equilibrado.
  - Aumento de la propensión a ototoxicidad por aminoglucósidos, que depende de una mutación en el ADN mitocondrial.
- Estos trastornos farmacogenéticos demuestran que las respuestas a fármacos pueden estar determinadas genéticamente.
- Los polimorfismos de nucleótido único (SNP) y las combinaciones de SNP (haplotipos) en genes que codifican proteínas implicadas en el destino o la acción de los fármacos predicen la respuesta a los mismos. Las pruebas farmacogenómicas en sangre o tejidos extirpados quirúrgicamente han constatado asociaciones entre muchas de dichas variantes y la respuesta farmacológica, y se dispone de diversas pruebas de uso clínico, aunque su utilidad en la individualización del tratamiento farmacológico aún se está concretando.
- Tales pruebas están disponibles para:
  - Distintas variantes de HLA que predicen la toxicidad del **abacavir**, la **carbamacepina** y la **clozapina.**
  - Genes de diversas enzimas implicadas en el metabolismo de fármacos, como la CYP2D6, la CYP2C9 y la tiopurina-*S*-metiltransferasa (TPMT).
  - Mutaciones germinales y somáticas en receptores del factor de crecimiento que predicen la sensibilidad a tratamientos antineoplásicos, como el **imatinib** y el **trastuzumab.**

PRUEBAS GENÉTICAS RELACIONADAS CON EL METABOLISMO DE LOS FÁRMACOS

TIOPURINAS Y TPMT

▼Los fármacos tiopurínicos (**tioguanina, mercaptopurina** y su profármaco **azatioprina;** capítulo 56) se han utilizado en los últimos 50 años para tratar leucemias, como la leucemia linfoblástica aguda (LLA, responsable de una quinta parte de las neoplasias malignas infantiles), y, más recientemente, para producir inmunodepresión, por ejemplo en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. Estos fármacos producen efectos tóxicos en la médula ósea y el hígado, y son biotransformados por la tiopurina-*S*-metiltransferasa

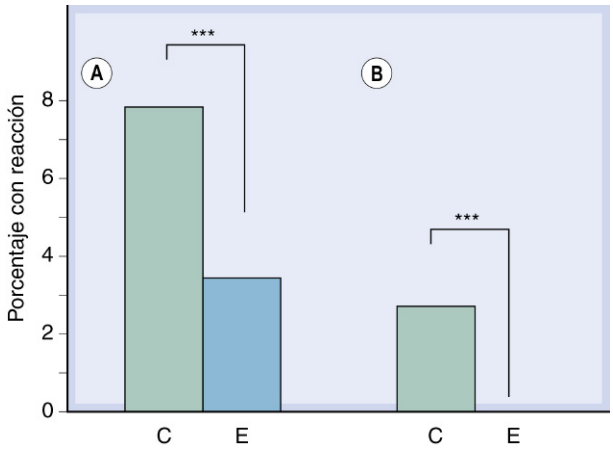


Fig. 11.4 La incidencia de la hipersensibilidad al abacavir se reduce con el estudio farmacogenético. En el ensayo PREDICT-1 (Mallal et al., 2008), los pacientes fueron aleatorizados al tratamiento habitual (grupo control, C) o a estudio farmacogenético prospectivo (grupo experimental, E). Todos los controles fueron tratados con abacavir, mientras que el fármaco solo se administró a los sujetos experimentales *HLA-B*5701* negativos. Se consideraron dos criterios de valoración especificados de antemano: sospecha clínica de reacciones de hipersensibilidad [**A**] y sospecha clínica de reacciones cuyo mecanismo inmunitario se confirmó con una prueba de parche positiva [**B**]. Ambos criterios fueron favorables al grupo experimental ($P < 0{,}0001$). *(Figura reproducida a partir de Hughes AR et al. 2008 Pharmacogenet J 8, 365-374.)*

(TPMT), presente en las células sanguíneas, así como por la xantina oxidasa. La actividad de la TPMT presenta una notable variabilidad hereditaria, con distribución de frecuencias trimodal (Weinshilboum y Sladek, 1980). La baja actividad de TPMT en sangre se correlaciona con concentraciones elevadas de nucleótidos activos de 6-tioguanina (TGN) en sangre y con mielotoxicidad, mientras que la actividad elevada se asocia a concentraciones bajas de TGN y a una reducción de la eficacia. Antes de iniciar un tratamiento, se recomienda fenotipificación (mediante prueba sanguínea de la actividad de TPMT) o genotipificación de los alelos de *TMPT, TPMT*3A, TPMT*3C* y *TPMT*2*. Incluso con estudios de este tipo se debe controlar cuidadosamente el recuento leucocítico debido a otros factores que pueden estar presentes (p. ej., interacción farmacológica con el **alopurinol** por su efecto sobre la xantina oxidasa).

5-FLUOROURACILO (5-FU) Y DPYD

▼El **5-FU** (capítulo 56, v. fig. 56.6) se utiliza con frecuencia para tratar tumores sólidos, aunque presenta eficacia variable y efectos adversos mucocutáneos impredecibles. Es biotransformado por la dihidropirimidina deshidrogenasa (DPYD), que tiene múltiples variantes genéticas funcionales identificables clínicamente. La información genética actualmente disponible no es muy sensible ni específica, si bien la FDA recomienda que el fármaco no se administre a pacientes con deficiencia de DPYD.

TAMOXIFENO Y CYP2D6

▼El **tamoxifeno** (capítulos 35 y 56) es metabolizado y se transforma en el antagonista de los estrógenos endoxifeno por acción de CYP2D6, enzima sujeta a una significativa variación polimorfa. Varios pequeños estudios de asociación han propuesto un vínculo entre el genotipo *CYP2D6* y la eficacia del fármaco. Se dispone de pruebas de genotipificación para *CYP2D6,* aunque aún se esperan los resultados genéticos de estudios más extensos que comparan el tamoxifeno con los inhibidores de la aromatasa. El tratamiento con otros sustratos de CYP2D6, como la **tetrabenacina,** utilizada contra la enfermedad de Huntington (capítulo 40), también se puede ver modificado por el conocimiento del genotipo *CYP2D6:* debido al riesgo de depresión grave, la FDA recomienda que no se prescriban más de 50 mg al día a pacientes con metabolismo inadecuado por la CYP2D6.

IRINOTECÁN Y UGT1A1*28

▼El **irinotecán,** un inhibidor de la topoisomerasa I (capítulo 56), es muy activo contra los cánceres colorrectal y pulmonar en una pequeña proporción de pacientes, aunque sus reacciones adversas (diarreas e inhibición de médula ósea) pueden ser graves. Actúa mediante su metabolito activo (SN-38), que, a su vez, es inactivado mediante glucuronidación por la UDP-glucuroniltransferasa (UGT; capítulo 9, fig. 9.3). La reducción de la actividad de esta enzima es frecuente y produce la enfermedad hereditaria benigna que cursa con hiperbilirrubinemia conocida como *síndrome de Gilbert,* en el que la bilirrubina no conjugada se acumula en el plasma. Se dispone de una prueba genética para UGT1A1, que predice la farmacocinética del irinotecán y sus efectos clínicos. Pese a ello, todavía se desconoce la mejor forma de utilizar la información obtenida en esta prueba.

PRUEBAS GENÉTICAS RELACIONADAS CON DIANAS FARMACOLÓGICAS

TRASTUZUMAB Y HER2

▼El **trastuzumab** (capítulo 56) es un anticuerpo monoclonal que antagoniza al factor de crecimiento epidérmico (EGF) mediante la unión a uno de sus receptores (receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano, HER2), que puede aparecer en el tejido tumoral como consecuencia de una mutación somática. Se utiliza en pacientes con cáncer de mama cuyo tejido tumoral sobreexpresa este receptor. No se ha encontrado que otros pacientes se beneficien del fármaco.

DASATINIB, IMATINIB Y BCR-ABL1

▼El **dasatinib** es un inhibidor de la tirosina cinasa empleado en neoplasias malignas hematológicas que se caracterizan por la presencia del cromosoma Filadelfia, como la leucemia mieloide crónica (LMC) y ciertas leucemias linfoblásticas agudas (LLA) de adultos. El cromosoma Filadelfia es consecuencia de un defecto de translocación cuando partes de dos cromosomas (9 y 22) intercambian sus posiciones. Parte de la «región de fractura» (BCR) del cromosoma 22 se une a la región «Abelson 1» (ABL) del cromosoma 9. Una mutación (T315I) en BCR/ABL confiere resistencia al efecto inhibidor del dasatinib y los pacientes con esta variante no se benefician del fármaco. También se están realizado pruebas farmacogenéticas para el **imatinib** (capítulo 56), otro inhibidor de la tirosina cinasa utilizado en pacientes con LMC y otros trastornos mielodisplásicos asociados a reorganizaciones del gen del receptor de factor de crecimiento dependiente de trombocitos o del BCR-ABL.

PRUEBAS GENÉTICAS COMBINADAS (METABOLISMO Y DIANA)

WARFARINA Y GENOTIPIFICACIÓN DE CYP2C9 + VKORC1

▼La **warfarina** es el *prototipo* de fármaco cuya dosis se debe individualizar. Esto se realiza midiendo su *índice internacional normalizado* (INR), una medida de su efecto sobre la coagulación sanguínea (capítulo 24), aunque siguen siendo frecuentes los episodios trombóticos a pesar del tratamiento (escasa eficacia) y los efectos adversos graves (habitualmente hemorragias). Es el fármaco de uso más generalizado para el que se han propuesto pruebas farmacogenéticas, basándose en un estudio que demuestra que los polimorfismos en su principal diana, la vitamina K epóxido reductasa (VKOR; v. fig. 24.5), y el CYP2C9, implicado en su metabolismo, se asocian a los resultados. La figura 11.5 muestra los efectos del haplotipo VKOR y el genotipo CYP2C9 sobre la dosis media de warfarina necesaria para alcanzar un INR terapéutico. Se han propuesto protocolos de dosificación basados en los resultados de las pruebas para polimorfismos en estos genes (Schwarz et al., 2008). Un ensayo aleatorizado avaló esta estrategia de inicio de tratamiento comparada con el abordaje estándar con dosis de carga. Sin embargo, las pruebas genéticas no dieron mejores resultados que un protocolo individualizado de inicio de dosis fundamentado en otras variables clínicas (Zineh et al., 2013).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

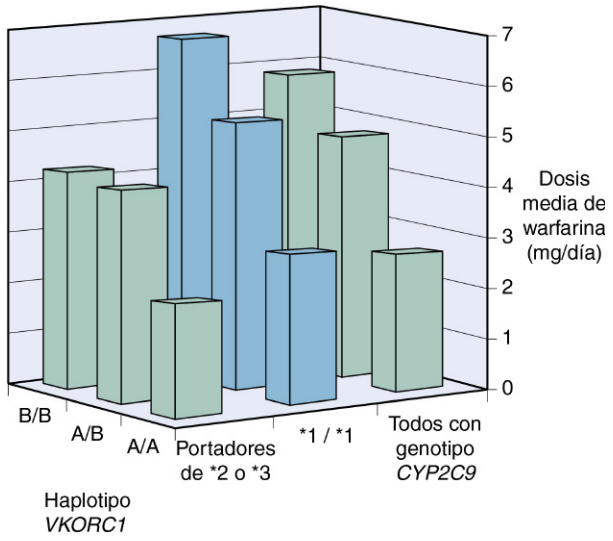


Fig. 11.5 Efecto del haplotipo *VKOR* y el genotipo *CYP2C9* sobre la dosis de warfarina. Se estudió retrospectivamente a 186 pacientes que recibían tratamiento crónico con warfarina y en los que ya se había estudiado el gen *CYP2C9* para determinar las variantes genéticas de *VKOR* (Rieder et al., 2005). El haplotipo *VKOR* y el genotipo *CYP2C9* influyeron en la dosis media de warfarina (que se había ajustado para conseguir un INR terapéutico). A, Haplotipos 1 y 2; B, haplotipos 7, 8 y 9. A/A, A/B y B/B representan las combinaciones de haplotipos. *1/*1 representa los homocigotos naturales de CYP2C9; *2 y *3 representan las variantes de CYP2C9. *(Figura reproducida a partir de Beitelshees AL, McLeod HL 2006 Applying pharmacogenomics to enhance the use of biomarkers for drug effect and drug safety. TIPS 27, 498-502.)*

CONCLUSIONES

Estudios en gemelos y sobre varios trastornos monogénicos bien documentados (tanto trastornos cromosómicos mendelianos [autosómicos recesivos o dominantes, o ligados al sexo] como trastornos mitocondriales de herencia materna) confirman la hipótesis de que la propensión a los efectos adversos de los fármacos, ya sean farmacodinámicos, farmacocinéticos o idiosincrásicos, puede estar determinada genéticamente. Las pruebas farmacogenéticas facilitan pautas terapéuticas «personalizadas» más precisas para numerosos trastornos y fármacos. Se trata de un campo con intensa actividad investigadora, avances rápidos y expectativas elevadas, aunque sigue planteándose el reto de demostrar que estos estudios añaden algo a la práctica optimizada actual y que mejoran sus resultados.

BIBLIOGRAFÍA Y LECTURAS RECOMENDADAS

Lecturas recomendadas

Carmichael, D.J.S., 2005. Handling of drugs in kidney disease. In: Davison, A.M., Cameron, J.S., Grunfeld, J.P. et al.,(Eds.), Oxford Textbook of Clinical Nephrology. third ed. Oxford University Press, Oxford, pp. 2599-2618. (*Principles and practice of dose adjustment in patients with renal failure*)

Davis, J.C., Furstenthal, L., Desai, A.A., et al.,2009. The microeconomics of personalized medicine: today's challenge and tomorrow's promise. Nat. Rev. Drug Discov. 8, 279-286. (*Argues that major barriers to genomic testing, previously scientific, are now increasingly related to economics*)

Flockhart, D.A., Skaar, T., Berlin, D.S., et al.,2009. Clinically available pharmacogenomics tests. Clin. Pharmacol. Ther. 86, 109-113.

Hertz, D.L., McLeod, H.L., Irvin, W.J., 2012. Tamoxifen and CYP2D6: a contradiction of data. The Oncologist May 1, 620-630.

Pavlos, R., Mallal, S., Phillips, E., 2012. HLA and pharmacogenetics of drug hypersensitivity. Pharmacogenomics 13, 1285-1306.

Phillips, E.J., Mallal, S.A., 2011. HLA-B*1502 Screening and toxic effects of carbamazepine. N. Engl. J. Med. 365, 672.

Wang, L., McLeod, H.L., Weinshilboum, R.M., 2011. Genomics and drug response. N. Engl. J. Med. 364, 1144-1153.

Weng, L.M., Zhang, L., Peng, Y., Huang, R.S., 2013. Pharmacogenetics and pharmacogenomics: a bridge to individualized cancer therapy. Pharmacogenomics 14, 315-324.

Zineh, I., Huang, S.-M., 2011. Biomarkers in drug development and regulation: a paradigm for clinical implementation of personalized medicine. Biomark. Med. 5, 705-713.

Bibliografía

Atkinson, Jr., A.J., Abernethie, D.R., Daniels, C.E., et al.,2006. Principles of Clinical Pharmacology. second ed. Academic Press, San Diego. (*Includes detailed accounts of clinical aspects including effects of renal and liver disease on pharmacokinetics, of effects of age and on drug therapy in pregnant and nursing women*)

Bitner-Glindzicz, M., Rahman, S., 2007. Ototoxicity caused by aminoglycosides is severe and permanent in genetically susceptible people. BMJ 335, 784-785.

Cooper, R.S., Kaufman, J.S., Ward, R., 2003. Race and genomics. N. Engl. J. Med. 348, 1166-1170. (*Scholarly and appropriately sceptical analysis*)

Lai-Goldman, M., Faruki, H., 2008. Abacavir hypersensitivity: a model system for pharmacogenetic test adoption. Genet. Med. 10, 874-878.

Maitland, M.L., Vasisht, K., Ratain, M.J., 2006. TPMT, UGT1A1 and DPYD: genotyping to ensure safer cancer therapy? TIPS 27, 432-437. (*Reviews gene/drug-phenotype relationships of 6-MP, irinotecan and 5-FU*)

Mallal, S., Phillips, E., Carosi, G., et al.,2008. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. N. Engl. J. Med. 358, 568-579.

Man, C.B., Kwan, P., Baum, L., et al.,2007. Association between HLA-B*1502 allele and anti-epileptic drug-induced cutaneous reactions in Han Chinese. Epilepsia 48, 1015-1018.

Rieder, M.J., Reiner, A.P., Gage, B.F., et al.,2005. Effect of VKORC1 haplotype on transcriptional regulation and warfarin dose. N. Engl. J. Med. 352, 2285-2293.

Schwarz, U.I., Ritchie, M.D., Bradford, Y., et al.,2008. Genetic determinants of response to warfarin during initial anticoagulation. N. Engl. J. Med. 358, 999-1008.

Shah, R.R., Shah, D.R., 2012. Personalized medicine: is it a pharmacogenetic mirage? Br. J. Clin. Pharmacol. 74, SI698-SI721.

Teml, A., Schaeffeler, E., Schwab, M., 2009. Pretreatment determination of TPMT - state of the art in clinical practice. Eur. J. Clin. Pharmacol. 65, 219-221, and related articles. (*Introduces an issue devoted to the impact of TPMT polymorphisms on thiopurine use in clinical practice*)

Wadman, M., 2005. Drug targeting: is race enough? Nature 435, 1008-1009. (*No!*)

Weinshilboum, R.M., Sladek, S.L., 1980. Mercaptopurine pharmacogenetics: monogenic inheritance of erythrocyte thiopurine methyltransferase activity. Am. J. Hum. Genet. 32, 651-662.

Wood, A.J.J., 2001. Racial differences in response to drugs - pointers to genetic differences. N. Engl. J. Med. 344, 1393-1396.

Zineh, I., Pacanowski, M., Woodcock, J., 2013. Pharmacogenetics and coumarins dosing - recalibrating expectations. N. Engl. J. Med. 369, 2273-2275. (*Discusss the results of three randomised controlled trials published in the same issue which addressed related questions with different outcomes*)

Mediadores químicos y sistema nervioso autónomo

12

RESUMEN

El entramado de señales químicas y los correspondientes receptores con los que las células del organismo se comunican entre sí ofrece numerosas dianas para la actividad farmacológica y ha sido desde siempre un foco de atención importante para los farmacólogos. El objetivo principal de este capítulo es analizar la transmisión química en el sistema nervioso autónomo periférico, así como las distintas maneras en las que se puede modificar farmacológicamente; en todo caso, conviene tener en cuenta que los mecanismos descritos también operan en el sistema nervioso central. Además de la neurotransmisión, también se consideran brevemente otros procesos menos definidos, denominados en conjunto *neuromodulación*, mediante los que numerosos mediadores y fármacos ejercen su control sobre el funcionamiento del sistema nervioso. Dada la relativa sencillez anatómica y fisiológica del sistema nervioso periférico, este se ha convertido en el banco de pruebas para la mayoría de los descubrimientos importantes sobre la transmisión química, y los mismos principios generales se aplican al sistema nervioso central (v. capítulo 37). Se pueden encontrar más detalles en Robertson (2004), Burnstock (2009) e Iversen et al. (2009).

ASPECTOS HISTÓRICOS

▼Los estudios llevados a cabo inicialmente sobre el sistema nervioso periférico han sido cruciales para llegar a conocer y clasificar muchos de los tipos principales de acción farmacológica y por eso merece la pena recapitular un poco sobre su historia. Bacq (1975) y Valenstein (2005) ofrecen un relato excelente.

A mediados del siglo XIX nació la fisiología experimental como un medio para llegar a comprender el funcionamiento de los organismos vivos. Se prestó una gran atención al sistema nervioso periférico y en concreto al sistema nervioso autónomo. Resultaba muy difícil comprender el hecho de que la estimulación eléctrica de los nervios pudiera desencadenar una amplia variedad de efectos fisiológicos (desde la palidez de la piel hasta la parada cardíaca) y, en concreto, la forma en que la señal se transmitía del nervio al tejido efector. En 1877, Du Bois-Reymond fue el primero que sentó unas bases claramente: «De los procesos naturales conocidos que podrían transmitir la excitación, solo hay dos de los que, en mi opinión, merece la pena hablar: o existe en el límite de la sustancia contráctil una estimulación secretora… o el fenómeno es de naturaleza eléctrica». Esta segunda posibilidad fue la que obtuvo mayor aceptación. En 1869 se había observado que una sustancia exógena, la **muscarina,** podía simular los efectos de la estimulación del nervio vago y que la **atropina** inhibía las acciones de la muscarina y de la estimulación nerviosa. En 1905, Langley observó lo mismo con la **nicotina** y el **curare** en la unión neuromuscular. La mayoría de los fisiólogos interpretaron estos fenómenos como una estimulación e inhibición de las terminaciones nerviosas, respectivamente, en lugar de considerarlos una prueba de la transmisión química. De ahí que la proposición de T. R. Elliott en 1904 de que la **adrenalina** podría actuar como un transmisor químico mediando la actividad del sistema nervioso simpático fuera recibida con frialdad hasta que Langley, profesor de Fisiología en Cambridge y una figura muy destacada en aquellos tiempos, sugiriera 1 año después que la transmisión en el músculo esquelético implicaba la secreción por las terminaciones nerviosas de una sustancia relacionada con la nicotina.

Una de las observaciones fundamentales de Elliott consistió en que la degeneración de las terminaciones simpáticas no abolía la sensibilidad a la adrenalina de las preparaciones de músculo liso (tal como postulaba la teoría eléctrica), sino que más bien la potenciaba. En 1907, Dixon intentó corroborar directamente la hipótesis de la transmisión química: este autor intentó comprobar que la estimulación del nervio vago liberaba del corazón de un perro a la sangre una sustancia que podía inhibir a otro corazón. El experimento fracasó y persistió la atmósfera de escepticismo.

Hubo que esperar a 1921 para que Loewi demostrara en Alemania que la estimulación del tronco vagosimpático de un corazón aislado y canulado de una rana podía inducir la liberación a la cánula de una sustancia *(«Vagusstoff»)* y que, si se transfería el líquido de la cánula del primer corazón a otro, se inhibía al segundo corazón. Este es un experimento clásico, citado en infinidad de ocasiones, que resultaba muy difícil de reproducir, incluso para Loewi. En un apunte autobiográfico, Loewi relata que la idea de la transmisión química le surgió durante una conversación que mantuvo en 1903, pero no se le ocurrió ninguna forma de comprobarla experimentalmente hasta que soñó con el experimento apropiado una noche de 1920. Escribió algunas notas sobre este sueño tan importante en plena noche, pero a la mañana siguiente no fue capaz de leerlas. Atentamente, el sueño se repitió a la noche siguiente y, para no arriesgarse, fue al laboratorio a las 3 de la madrugada y llevó a cabo el experimento con éxito. Se puede criticar el experimento de Loewi (y de hecho fue criticado) por numerosas razones (p. ej., podría haber sido el potasio el que estaba actuando sobre el corazón, en lugar de un neurotransmisor), pero algunos experimentos más le confirmaron que tenía razón. Se pueden resumir sus hallazgos del siguiente modo:

- La estimulación del nervio vago inducía la aparición en el perfundido del corazón de rana de una sustancia que podía originar en un segundo corazón un efecto inhibidor similar al de la estimulación vagal.
- La estimulación del sistema nervioso simpático inducía la aparición de una sustancia capaz de acelerar un segundo corazón. Por medio de mediciones de fluorescencia, Loewi llegó a la conclusión de que esa sustancia era la adrenalina.
- La atropina anulaba el efecto inhibidor del vago sobre el corazón, pero no impedía la liberación de Vagusstoff. Por consiguiente, la atropina evitaba los efectos, pero no la liberación, del neurotransmisor.
- Al incubar Vagusstoff con músculo de corazón de rana cultivado, se inactivaba. Actualmente sabemos que este efecto se debe a la destrucción enzimática de la acetilcolina por la colinesterasa.
- La **fisostigmina (eserina),** que potenciaba el efecto de la estimulación vagal sobre el corazón, evitaba que el músculo cardíaco destruyera Vagusstoff, lo que confirma que la potenciación es el resultado de la inhibición de la colinesterasa, que normalmente destruye el neurotransmisor acetilcolina.

Unos años después, a comienzos de los años treinta, Dale demostró de manera convincente que la acetilcolina también era la sustancia transmisora tanto en la unión neuromuscular del músculo estriado y como en los ganglios autónomos. Una de las claves del éxito obtenido por Dale radica en el uso de bioanálisis muy sensibles (especialmente el músculo dorsal de sanguijuela) para medir la liberación de acetilcolina. Casi al mismo tiempo que en la transmisión colinérgica y con métodos muy parecidos, se demostró la transmisión química en las terminaciones nerviosas simpáticas. Cannon et al. demostraron inequívocamente en Harvard el fenómeno de la transmisión química en las terminaciones simpáticas mediante experimentos *in vivo* en los que comprobaron que unos tejidos hipersensibilizados a la adrenalina mediante desnervación simpática previa respondían, tras una demora, al transmisor liberado por la estimulación de los nervios simpáticos en otras partes del cuerpo. La identidad química del transmisor, sorprendentemente parecido a la adrenalina pero no idéntico, fue motivo de confusión durante muchos años, hasta que en 1946 von Euler demostró que se trataba de la **noradrenalina,** un derivado no metilado.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

El sistema nervioso autónomo ocupó durante mucho tiempo un papel destacado en la farmacología de la transmisión química.

ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA BÁSICAS

El sistema nervioso autónomo (v. Robertson, 2004) consta de tres divisiones anatómicas fundamentales: los sistemas nerviosos *simpático* y *parasimpático* y el sistema nervioso *entérico*. Los sistemas simpático y parasimpático (fig. 12.1) proporcionan un vínculo entre el sistema nervioso central y los órganos periféricos. El sistema nervioso entérico se encuentra constituido por los plexos nerviosos intrínsecos del tubo digestivo, que están interconectados estrechamente con los sistemas nerviosos simpático y parasimpático.

El sistema nervioso autónomo transmite todas las señales que salen del sistema nervioso central (SNC) al resto del cuerpo, con la excepción de la inervación motora del músculo esquelético. El sistema nervioso entérico posee suficiente capacidad integradora para poder funcionar con independencia del SNC, pero los sistemas nerviosos simpático y parasimpático son agentes del SNC y no pueden actuar sin él. El sistema nervioso autónomo queda en gran medida fuera de la influencia del control voluntario. Regula fundamentalmente, en mayor o menor grado, los siguientes procesos:

- La contracción y relajación del músculo liso vascular y visceral.
- Todas las secreciones exocrinas y algunas endocrinas.
- El latido cardíaco.
- El metabolismo energético, especialmente en el hígado y el músculo esquelético.

También existe un cierto grado de control autónomo sobre muchos otros sistemas, como el riñón, el sistema inmunitario y el sistema somatosensitivo. La diferencia principal entre las vías eferentes autónomas y somáticas consiste en que las primeras están formadas por dos neuronas en serie, mientras que las segundas constan de una sola motoneurona que conecta el SNC con la fibra muscular esquelética (fig. 12.2). Las dos neuronas de las vías autónomas se denominan, respectivamente, *preganglionar* y *posganglionar*. En el sistema nervioso autónomo, las sinapsis intermedias se localizan en los *ganglios autónomos,* que están fuera del SNC y contienen las terminaciones nerviosas de las fibras preganglionares y los cuerpos neuronales de las fibras posganglionares. En las vías parasimpáticas, las células posganglionares se localizan fundamentalmente en los órganos efectores y solo se encuentran algunos ganglios parasimpáticos (p. ej., ganglios ciliares) aislados en la cabeza y el cuello.

Los cuerpos de las neuronas simpáticas preganglionares se localizan en el *asta lateral* de la sustancia gris de los segmentos medulares dorsal y lumbar y las fibras abandonan la médula por los nervios espinales formando las *eferencias simpáticas dorsolumbares*. Las fibras presinápticas hacen sinapsis en las *cadenas paravertebrales* de ganglios simpáticos, situados bilateralmente a ambos lados de la columna vertebral. Estos ganglios contienen los núcleos celulares de las neuronas simpáticas posganglionares, cuyos axones se unen a los nervios espinales. Muchas de las fibras simpáticas posganglionares alcanzan sus

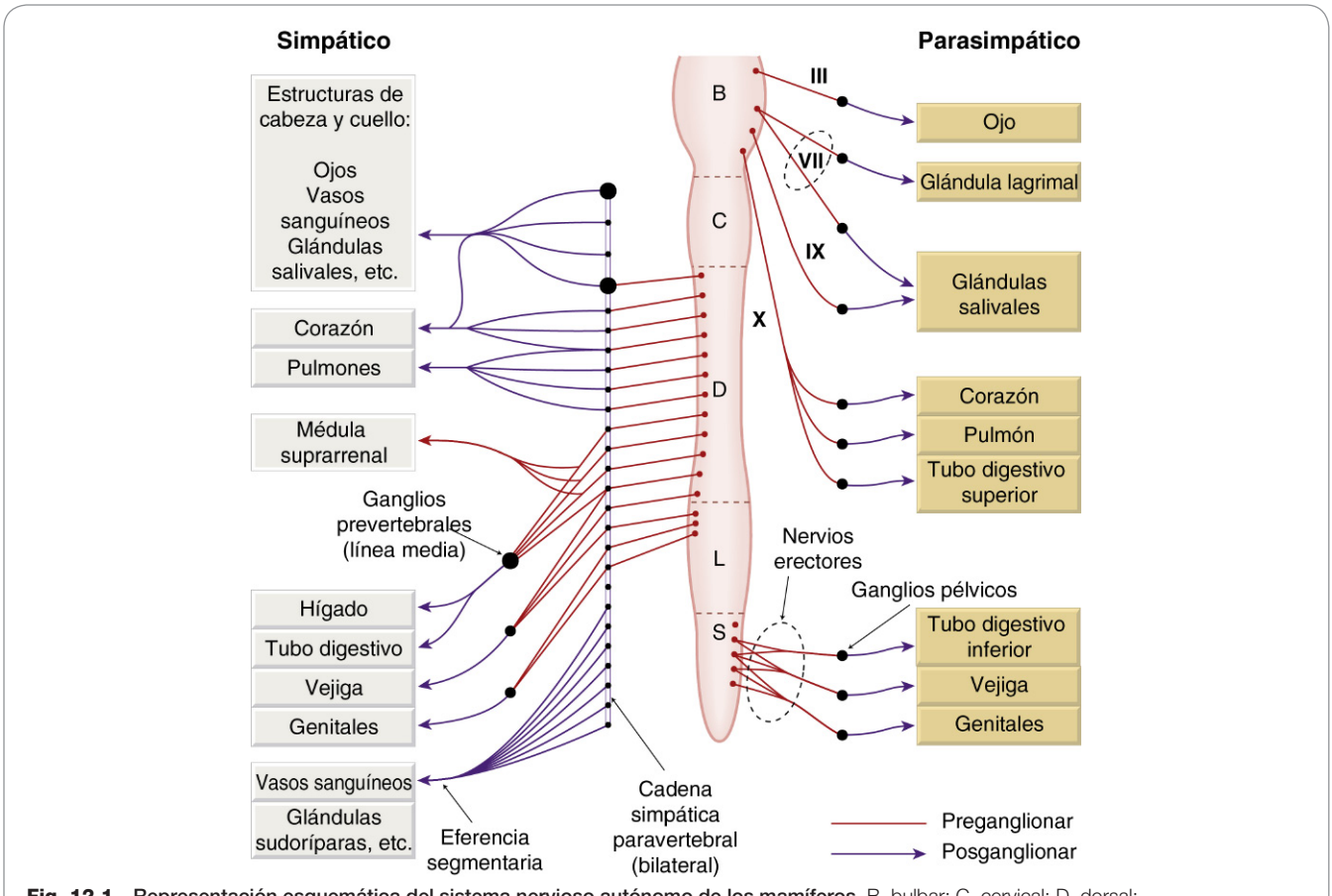


Fig. 12.1 **Representación esquemática del sistema nervioso autónomo de los mamíferos.** B, bulbar; C, cervical; D, dorsal; L, lumbar; S, sacro.

destinos periféricos a través de las ramas de los nervios espinales. Otras, destinadas a las vísceras abdominales y pélvicas, tienen sus cuerpos celulares en un grupo de *ganglios prevertebrales* impares situados en la cavidad abdominal. La única excepción a la organización bineuronal es la inervación de la médula suprarrenal. Las células secretoras de catecolaminas de la médula suprarrenal son en realidad neuronas simpáticas posganglionares modificadas y los nervios que inervan la glándula equivalen a las fibras preganglionares.

Los nervios parasimpáticos emergen de dos regiones independientes del SNC. Las *eferencias craneales* están constituidas por las fibras preganglionares de determinados pares craneales, a saber, *motor ocular común* (que lleva fibras parasimpáticas destinadas al ojo), *facial* y *glosofaríngeo* (que lleva fibras a las glándulas salivales y la nasofaringe) y *vago* (que lleva fibras a las vísceras torácicas y abdominales). Los ganglios se encuentran dispersos y en estrecha relación con los órganos efectores; las neuronas posganglionares son mucho más cortas que las del sistema simpático. Las fibras parasimpáticas destinadas a las vísceras pélvicas y abdominales emergen de la médula espinal formando las *eferencias sacras* en forma de un haz de nervios denominados *nervios erectores* (ya que su estimulación induce la erección genital, un factor importante para los responsables de la inseminación artificial del ganado). Estas fibras hacen sinapsis en un grupo de *ganglios pélvicos* dispersos, desde donde las fibras posganglionares cortas se dirigen a tejidos efectores como la vejiga, el recto y los genitales. Los ganglios pélvicos llevan fibras simpáticas y parasimpáticas y las dos divisiones no se diferencian anatómicamente en esta región.

El sistema nervioso entérico (revisado por Goyal e Hirano, 1996) está formado por unas neuronas cuyos cuerpos celulares se localizan en los plexos intramurales de la pared intestinal. Se calcula que hay más células en este sistema que en la médula espinal y desde el punto de vista funcional no pueden clasificarse simplemente como simpáticas o parasimpáticas. Los nervios aferentes de los sistemas nerviosos simpático y parasimpático terminan en neuronas entéricas y también discurren directamente hacia el músculo liso, las glándulas y los vasos sanguíneos. Algunas neuronas entéricas actúan como mecanorreceptores o quimiorreceptores, formando vías reflejas locales que pueden controlar la función gastrointestinal sin aferencias externas. Desde el punto de vista farmacológico, el sistema nervioso entérico es más complejo que los sistemas simpático y parasimpático, ya que en el mismo intervienen muchos neuropéptidos y otros neurotransmisores (como 5-hidroxitriptamina, óxido nítrico y ATP; v. capítulo 30).

En algunos lugares (p. ej., en el músculo liso visceral del intestino y la vejiga y en el corazón), los sistemas nerviosos simpático y parasimpático ejercen efectos opuestos, pero hay otros en los que solo actúa una de las divisiones del sistema autónomo. Las *glándulas sudoríparas* y la mayoría de los *vasos sanguíneos,* por ejemplo, solo poseen inervación simpática, mientras que el *músculo ciliar* del ojo únicamente tiene inervación parasimpática. El *músculo liso bronquial* solo tiene inervación parasimpática (constrictora), aunque su tono es muy sensible a la adrenalina circulante, que probablemente actúa inhibiendo la inervación constrictora, en lugar de hacerlo directamente sobre el músculo liso. Las *arterias de resistencia* (v. capítulo 22) presentan una inervación vasoconstrictora simpática, pero carecen de inervación parasimpática; en su lugar, el tono constrictor está contrarrestado por una liberación de fondo de óxido nítrico en las células endoteliales (v. capítulo 20). Existen otros ejemplos, como las *glándulas salivales,* en los que ambos sistemas producen efectos parecidos en lugar de opuestos.

Por consiguiente, es un error pensar que los sistemas nerviosos simpático y parasimpático son oponentes fisiológicos simplemente. Cada uno de ellos cumple su propia función fisiológica y puede ser más o menos activo en un determinado órgano o tejido dependiendo de las necesidades del momento. Cannon destacaba acertadamente el papel general del sistema simpático en las reacciones de «lucha o huida» en casos de emergencia, pero las emergencias son poco frecuentes para la mayoría de los animales. En la vida diaria, el sistema nervioso autónomo trabaja constantemente controlando funciones locales específicas, como la adaptación a los cambios posturales, el ejercicio o la temperatura ambiental (v. Jänig y McLachlan, 1992); el concepto popular de una continuidad entre la situación extrema de «reposo y digestión» (parasimpático activo, simpático en reposo) y la situación extrema de lucha o huida en una emergencia (simpático activo, parasimpático en reposo) constituye una simplificación excesiva, aunque bien es cierto que se trata de una *ayuda mnemotécnica* habitualmente fiable para el alumno.

En la tabla 12.1 se enumeran algunas de las respuestas autónomas más importantes en los seres humanos.

TRANSMISORES EN EL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

Los dos neurotransmisores fundamentales que operan en el sistema autónomo son la **acetilcolina** y la **noradrenalina;** en la figura 12.2 se muestran esquemáticamente los lugares en los que actúan. Este diagrama muestra igualmente el tipo de receptor postsináptico con el que interactúan los transmisores en los diferentes lugares (que se comenta más detalladamente en los capítulos 13 y 14). Se pueden aplicar algunas reglas generales:

- Todas las fibras nerviosas autónomas que salen del SNC liberan acetilcolina, que actúa sobre los *receptores nicotínicos* (aunque en los ganglios autónomos tiene lugar una ligera excitación a causa de la activación de los *receptores muscarínicos;* v. capítulo 13).
- Todas las fibras parasimpáticas posganglionares liberan acetilcolina, que actúa sobre los receptores muscarínicos.
- Todas las fibras simpáticas posganglionares (con una excepción importante) liberan noradrenalina, que puede actuar sobre *receptores adrenérgicos* α o β (v. capítulo 14). La excepción es la inervación simpática

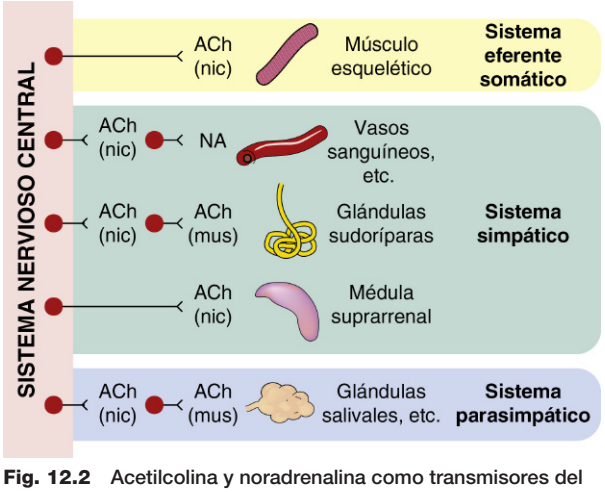


Fig. 12.2 Acetilcolina y noradrenalina como transmisores del sistema nervioso periférico. Se indican los dos tipos principales de receptores de acetilcolina (ACh), nicotínicos (nic) y muscarínicos (mus) (v. capítulo 13), y dos tipos de receptores adrenérgicos, α y β (capítulo 14). NA, noradrenalina.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 12.1 Principales efectos del sistema nervioso autónomo

Órgano	Efecto simpático	Tipo de receptor adrenérgico[a]	Efecto parasimpático	Tipo de receptor colinérgico[a]
Corazón				
Nódulo sinusal	Frecuencia ↑	β_1	Frecuencia ↓	M_2
Músculo auricular	Fuerza ↑	β_1	Fuerza ↓	M_2
Nódulo auriculoventricular	Automaticidad ↑	β_1	Velocidad de conducción ↓	M_2
			Bloqueo auriculoventricular	M_2
Músculo ventricular	Automaticidad ↑ Fuerza ↑	β_1	Sin efecto	M_2
Vasos sanguíneos				
ARTERIOLAS				
Coronarias	Constricción	α	Sin efecto	–
Músculo	Dilatación	β_2	Sin efecto	–
Vísceras, piel y cerebro	Constricción	α	Sin efecto	–
Tejido eréctil	Constricción	α	Dilatación	M_3[b]
Glándulas salivales	Constricción	α	Dilatación	M_3[b]
VENAS	Constricción	α	Sin efecto	–
	Dilatación	β_2	Sin efecto	–
Vísceras				
BRONQUIOS				
Músculo liso	No tiene inervación simpática, pero se dilata con la adrenalina circulante	β_2	Constricción	M_3
Glándulas	Sin efecto	–	Secreción	M_3
TUBO DIGESTIVO				
Músculo liso	Motilidad ↓	α_1, α_2, β_2	Motilidad ↑	M_3
Esfínteres	Constricción	α_1	Dilatación	M_3
Glándulas	Sin efecto	–	Secreción	M_3
			Secreción de ácido gástrico	M_1
VEJIGA	Relajación	β_2	Contracción	M_3
	Contracción del esfínter	α_1	Relajación del esfínter	M_3
ÚTERO				
Grávido	Contracción	α	Variable	–
No grávido	Relajación	β_2		
ÓRGANOS SEXUALES MASCULINOS	Eyaculación	α	Erección	M_3[b]
Ojo				
Pupila	Dilatación	α	Constricción	M_3
Músculo ciliar	Relajación (leve)	β	Contracción	M_3
Piel				
Glándulas sudoríparas	Secreción (fundamentalmente colinérgica a través de receptores M_3)	–	Sin efecto	–
Complejo pilomotor	Piloerección	α	Sin efecto	–
Glándulas salivales	Secreción	α, β	Secreción	M_3
Glándulas lagrimales	Sin efecto	–	Secreción	M_3
Riñón	Secreción de renina	β_1	Sin efecto	–
Hígado	Glucogenólisis Gluconeogenia	α, β_2	Sin efecto	–
Tejido adiposo[c]	Lipólisis Termogénesis	β_3	Sin efecto	–
Islotes pancreáticos[c]	Secreción de insulina ↓	α_2	Sin efecto	–

[a]Los tipos de receptores adrenérgicos y colinérgicos indicados se describen más detalladamente en los capítulos 13 y 14. A muchas de estas respuestas contribuyen otros transmisores diferentes de acetilcolina y noradrenalina (v. tabla 12.2).
[b]Los efectos vasodilatadores de los receptores M_3 derivan de la liberación de óxido nítrico por las células endoteliales (v. capítulo 20).
[c]Carecen de inervación directa. El efecto está mediado por la adrenalina circulante liberada de la médula suprarrenal.

Anatomía y fisiología básicas del sistema nervioso autónomo

Anatomía

- El sistema nervioso autónomo comprende tres divisiones: *simpático*, *parasimpático* y *entérico*.
- El patrón elemental (dos neuronas) de los sistemas nerviosos simpático y parasimpático está constituido por neuronas *preganglionares* con sus cuerpos celulares en el sistema nervioso central (SNC) y neuronas *posganglionares* con sus cuerpos celulares en el ganglio autónomo.
- El sistema parasimpático está conectado al SNC por:
  - Eferencias de los pares craneales (III, VII, IX, X).
  - Eferencias sacras.
- Los ganglios parasimpáticos suelen localizarse cerca o dentro del órgano efector.
- Las eferencias simpáticas salen del SNC por las raíces dorsales y lumbares. Los ganglios simpáticos forman dos cadenas paravertebrales, más algunos ganglios en la línea media.
- El sistema nervioso entérico está formado por neuronas situadas en los plexos intramurales del tubo digestivo. Recibe aferencias de los sistemas nerviosos simpático y parasimpático, pero puede actuar por su cuenta para controlar las funciones motoras y secretoras del intestino.

Fisiología

- El sistema nervioso autónomo controla el músculo liso (visceral y vascular), las secreciones exocrinas (y algunas endocrinas), la frecuencia y la fuerza de contracción del corazón y determinados procesos metabólicos (p. ej., la utilización de la glucosa).
- Los sistemas nerviosos simpático y parasimpático ejercen efectos opuestos en algunas situaciones (p. ej., el control de la frecuencia cardíaca, el músculo liso gastrointestinal), pero no en otras (p. ej., las glándulas salivales, el músculo ciliar).
- La actividad simpática aumenta en caso de estrés (respuesta de «lucha o huida»), mientras que la actividad parasimpática predomina durante la saciedad y el reposo. Ambos sistemas ejercen un control fisiológico continuo de órganos específicos en condiciones normales, cuando el cuerpo no se encuentra en ninguno de esos extremos.

de las glándulas sudoríparas, en las que la transmisión obedece al efecto de la acetilcolina sobre los receptores muscarínicos. En algunas especies, aunque no en los seres humanos, la vasodilatación del músculo esquelético depende de fibras nerviosas simpáticas colinérgicas.

La acetilcolina y la noradrenalina son los transmisores autónomos más importantes y resultan fundamentales para comprender la farmacología neurovegetativa. Sin embargo, las neuronas vegetativas liberan también muchos otros transmisores químicos (v. más adelante) y cada vez vamos conociendo mejor su importancia funcional.

Transmisores del sistema nervioso autónomo

- Los transmisores principales son la **acetilcolina** (ACh) y la **noradrenalina.**
- Las neuronas preganglionares son colinérgicas; la transmisión ganglionar se produce a través de receptores nicotínicos de ACh (aunque también hay receptores muscarínicos de ACh excitadores en las células posganglionares).
- Las neuronas parasimpáticas posganglionares son colinérgicas y actúan sobre receptores muscarínicos en los órganos efectores.
- Las neuronas simpáticas posganglionares son fundamentalmente noradrenérgicas, aunque algunas son colinérgicas (p. ej., en las glándulas sudoríparas).
- En el sistema nervioso autónomo se emplean también otros transmisores además de noradrenalina y acetilcolina (transmisores NANC). Los más destacados son el óxido nítrico y el péptido intestinal vasoactivo (parasimpáticos), el ATP y el neuropéptido Y (simpáticos). También intervienen otros, como 5-hidroxitriptamina, GABA y dopamina.
- La cotransmisión es un fenómeno general.

ALGUNOS PRINCIPIOS GENERALES DE LA TRANSMISIÓN QUÍMICA

En los capítulos 4 y 3, respectivamente, se describen los procesos esenciales de la transmisión química: la liberación de los mediadores y su interacción con los receptores en las células diana. Aquí se analizan algunas características generales de la transmisión química que tienen especial relevancia en farmacología. Muchos de estos principios se aplican igualmente al SNC y se comentan nuevamente en el capítulo 37.

PRINCIPIO DE DALE

▼El principio de Dale, propuesto inicialmente en 1934, establece en su forma actual que «una neurona madura libera el mismo transmisor (o transmisores) en todas sus sinapsis». Dale consideraba que era poco probable que una misma neurona pudiera almacenar y liberar distintos transmisores en diferentes terminaciones nerviosas y su hipótesis ha sido respaldada por pruebas fisiológicas y neuroquímicas. No obstante, ahora se sabe que existen situaciones en las que diferentes transmisores son liberados por diferentes terminaciones de la misma neurona. Por otra parte, ahora sabemos que la mayoría de las neuronas liberan más de un transmisor (v. «Cotransmisión», más adelante) y pueden cambiar su repertorio de transmisores, por ejemplo, durante el desarrollo o como respuesta a una lesión. Además (v. fig. 4.12), el equilibrio de la gama de mediadores liberados por una terminación nerviosa puede variar con las condiciones del estímulo y en respuesta a moduladores presinápticos. Por supuesto, el principio de Dale data de mucho tiempo antes del descubrimiento de estas complejidades y probablemente ha sobrevivido a su vigencia, aunque curiosamente los puristas parecen reacios a descartarlo.

HIPERSENSIBILIDAD POR DESNERVACIÓN

Gracias sobre todo a los trabajos de Cannon sobre el sistema simpático, se sabe que, si se corta un nervio y se dejan degenerar sus terminaciones, la estructura que inervaba desarrolla una hipersensibilidad a la sustancia transmisora liberada por las terminaciones. Por ejemplo, el músculo esquelético, que normalmente solo responde a la acetilcolina inyectada cuando se administra una dosis importante directamente en la circulación arterial, tras la desnervación responde contrayéndose con

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

cantidades muy inferiores. Otros órganos, como las glándulas salivales y los vasos sanguíneos, demuestran una hipersensibilidad parecida a la acetilcolina y la noradrenalina tras la degeneración de los nervios posganglionares, y existen pruebas de que las vías del SNC experimentan el mismo fenómeno.

▼Existen varios mecanismos que contribuyen a esta hipersensibilidad por desnervación y la magnitud y el mecanismo del fenómeno varía de unos órganos a otros. Entre los mecanismos descritos figuran los siguientes (v. Luis y Noel, 2009):

- *Proliferación de receptores.* Es especialmente pronunciada en el músculo esquelético, en el que el número de receptores de acetilcolina se multiplica por 20 o más tras la desnervación; los receptores, que normalmente se localizan en la región de la placa terminal de las fibras (capítulo 13), se extienden por toda la superficie. En otras zonas se han observado aumentos mucho menores del número de receptores, incluso hay casos en los que no aparecen modificaciones.
- *Pérdida de los mecanismos de eliminación del transmisor.* En las sinapsis noradrenérgicas, la disminución de la captación neuronal de noradrenalina (v. capítulo 14) contribuye notablemente a la hipersensibilidad por desnervación. En las sinapsis colinérgicas tiene lugar una pérdida parcial de colinesterasa (v. capítulo 13).
- *Incremento de la sensibilidad postunión.* Las células musculares lisas quedan en un estado de despolarización e hiperexcitabilidad parcial (debido en parte a la actividad reducida de Na^+/K^+-ATPasa; v. capítulo 4) y este fenómeno contribuye considerablemente a su hipersensibilidad. También puede producirse un aumento de la señalización de Ca^{2+}, que da lugar a una potenciación del acoplamiento excitación-contracción.

También aparece hipersensibilidad, aunque menos marcada, cuando la transmisión queda interrumpida por otros procesos diferentes a la resección nerviosa. Por ejemplo, si se mantiene un bloqueo farmacológico de la transmisión ganglionar durante algunos días, los órganos efectores desarrollan un cierto grado de hipersensibilidad; el bloqueo prolongado de los receptores postsinápticos induce también la proliferación de los receptores y la célula queda hipersensibilizada cuando desaparece el fármaco bloqueante. Fenómenos como este tienen importancia en el SNC, en donde la hipersensibilidad puede provocar efectos de «rebote» cuando se administran durante algún tiempo fármacos que impiden la transmisión sináptica y después se retiran.

MODULACIÓN PRESINÁPTICA

Las terminaciones presinápticas que sintetizan y liberan un transmisor en respuesta a la actividad eléctrica en la fibra nerviosa suelen ser sensibles a su vez a las sustancias transmisoras y a otras sustancias que pueden sintetizarse localmente en los tejidos (v. Boehm y Kubista, 2002 para una revisión). Estos efectos presinápticos actúan generalmente inhibiendo la liberación del transmisor, aunque también pueden potenciarla. En la figura 12.3A se aprecia el efecto inhibidor de la adrenalina sobre la liberación de acetilcolina (desencadenada por la estimulación eléctrica) en las terminaciones nerviosas parasimpáticas posganglionares del intestino. La liberación de noradrenalina de las terminaciones simpáticas cercanas puede inhibir también la de acetilcolina. Las terminaciones nerviosas noradrenérgicas y colinérgicas suelen encontrarse muy próximas en el plexo mientérico; por consiguiente, los efectos opuestos de los sistemas simpático y parasimpático no se deben solo a los efectos contrarios de los dos transmisores sobre las células musculares lisas, sino también a la inhibición de la liberación de acetilcolina por la noradrenalina que actúa sobre las terminaciones parasimpáticas. Se produce una situación semejante de inhibición presináptica mutua en el corazón, donde se ha demostrado una inhibición presináptica mutua; la noradrenalina inhibe la liberación de acetilcolina, como en el plexo mientérico, y la acetilcolina inhibe también la liberación de noradrenalina. Se conocen ejemplos de *interacciones heterótropas,* en las que un neurotransmisor influye en la liberación de otro. También existen *interacciones homótropas,* en las que el neurotransmisor se une a autorreceptores presinápticos y afecta a las terminaciones nerviosas que lo han liberado. Este tipo de *retroalimentación autoinhibidora* tiene efectos muy potentes

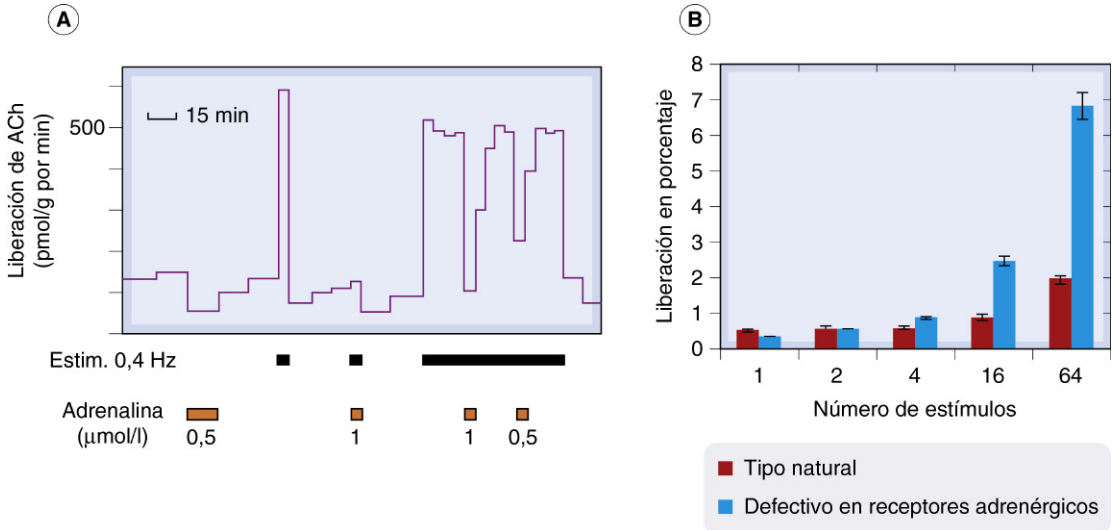


Fig. 12.3 Ejemplos de inhibición presináptica. [**A**] Efecto inhibidor de la adrenalina sobre la acetilcolina (ACh) liberada en los nervios parasimpáticos posganglionares del íleo de cobaya. Los nervios intramurales fueron estimulados eléctricamente en los casos indicados y la ACh liberada al líquido de baño fue determinada mediante bioanálisis. La adrenalina inhibe fuertemente la liberación de ACh. [**B**] La noradrenalina se libera a partir de cortes de hipocampo de ratón en respuesta a trenes de estímulos eléctricos. Las barras rojas corresponden a los resultados en ratones normales (naturales). Las barras azules representan los resultados de ratones defectivos en receptores adrenérgicos α_2. La ausencia de autoinhibición presináptica en estos últimos da lugar a un sustancial incremento de la liberación con un tren de estímulos largo, pero no afecta a esa liberación con secuencias de menos de cuatro estímulos, debido a que la autoinhibición tarda unos segundos en desarrollarse. Este ejemplo está tomado de un estudio sobre los nervios noradrenérgicos del encéfalo, pero se han obtenido resultados similares en los nervios simpáticos. *([A], tomado de Vizi ES 1979 Prog Neurobiol 12, 181; [B], reproducido a partir de Trendelenburg et al. 2001 Naunyn Schimiedeberg's Arch Pharmacol 364, 117-130.)*

en las terminaciones noradrenérgicas (v. Starke et al., 1989). La figura 12.3B muestra que, en el ratón normal, la liberación de noradrenalina aumenta solo ligeramente a medida que el número de trenes de estímulos crece de 1 a 64. En ratones transgénicos que carecen de un tipo específico de receptor adrenérgico α_2 presináptico (v. capítulo 14), la cantidad liberada por el tren de estímulos más largo está considerablemente incrementada, mientras que la cantidad liberada por un único estímulo no se ve afectada. Esto se debe a que con uno o pocos estímulos no existe oportunidad de que se desarrolle retroalimentación autoinhibidora, mientras que con trenes más largos la inhibición opera a plena potencia. Una retroalimentación autoinhibidora semejante se registra con numerosos transmisores, como la acetilcolina y la 5-hidroxitriptamina.

En los sistemas noradrenérgico y colinérgico, los autorreceptores presinápticos son farmacológicamente distintos de los receptores postsinápticos (fig. 12.4; v. capítulos 13 y 14) y existen fármacos que actúan selectivamente, como agonistas o antagonistas, sobre los receptores pre o postsinápticos.

Las terminaciones colinérgicas y noradrenérgicas responden a la acetilcolina y la noradrenalina, como se ha descrito, y también a otras sustancias liberadas a modo de cotransmisores, como el ATP y el neuropéptido Y (NPY), o procedentes de otras fuentes, como óxido nítrico, prostaglandinas, adenosina, dopamina, 5-hidroxitriptamina, GABA, péptidos opioides, endocannabinoides, y muchas otras sustancias. Todavía no se conoce bien la función fisiológica y la importancia farmacológica de estas distintas interacciones (v. revisión de Vizi, 2001), pero es indudable que la descripción del sistema nervioso autónomo representado en la figura 12.2 es demasiado simplificada. En la figura 12.4 se muestran algunas de las interacciones presinápticas más destacadas entre las neuronas vegetativas y se resumen las numerosas influencias químicas que regulan la liberación de transmisores de las neuronas noradrenérgicas.

Los receptores presinápticos regulan la liberación de transmisores a través fundamentalmente de la entrada de Ca^{2+} en las terminaciones nerviosas (v. capítulo 4), pero también mediante otros mecanismos (v. Kubista y Boehm, 2006). La mayoría de los receptores presinápticos son receptores acoplados a proteínas G (v. capítulo 3), que controlan el funcionamiento de los canales de calcio y de potasio, ya sea mediante segundos mensajeros que regulan el estado de fosforilación de las proteínas de los canales o mediante una interacción directa de las proteínas G con los canales. La liberación de transmisor se inhibe cuando se inhibe la apertura de los canales de calcio, o cuando aumenta la apertura de los de potasio (v. capítulo 4); en muchos casos, ambos mecanismos actúan simultáneamente. También se observa una regulación presináptica mediada por receptores unidos directamente a los canales de calcio (receptores ionótropos; v. capítulo 3), en lugar de a las proteínas G (v. Kubista y Boehm, 2006). A este respecto son especialmente importantes los receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChR), que facilitan la liberación de otros transmisores, como el glutamato (v. capítulo 38); se cree que la mayoría de los nAChR expresados en el SNC son presinápticos. Otro ejemplo es el receptor de $GABA_A$, que inhibe la liberación de transmisor (v. capítulos 4 y 37). Otros receptores ionótropos, como los activados por ATP y 5-hidroxitriptamina (capítulos 15, 16 y 38), podrían influir igualmente en la liberación de transmisor.

MODULACIÓN POSTSINÁPTICA

Los mediadores químicos actúan a menudo sobre estructuras postsinápticas, como neuronas, células musculares lisas, células miocárdicas, etc., alterando su excitabilidad o el patrón de descarga espontánea. En muchos casos, al igual que en la modulación presináptica, el mecanismo parece guardar relación con cambios en el funcionamiento de los canales de calcio o potasio mediados por un segundo mensajero. A continuación se citan solo algunos ejemplos:

- El efecto de excitación lenta que provocan distintos mediadores, incluidos la acetilcolina y péptidos como la **sustancia P** (v. capítulo 17), se debe fundamentalmente a una disminución de la permeabilidad al K^+. Por otro lado, el efecto inhibidor de diversos opiáceos en el intestino obedece esencialmente a un aumento de la permeabilidad al K^+.
- El **neuropéptido Y (NPY),** liberado como cotransmisor junto con la noradrenalina en muchas terminaciones simpáticas, potencia el efecto vasoconstrictor de la noradrenalina, lo que facilita considerablemente la transmisión.

Los efectos pre- y postsinápticos descritos anteriormente suelen agruparse bajo la denominación de *neuromodulación,* ya que el mediador actúa aumentando y reduciendo la eficacia de la transmisión sináptica sin participar directamente como transmisor. Muchos neuropéptidos, por ejemplo, alteran los canales iónicos de la membrana incrementando o reduciendo su excitabilidad y controlando de ese modo el patrón de descarga de la célula. Neuromodulación[1] es un término muy vago, aunque en general implica procesos más lentos (que duran entre algunos segundos y varios días) que la neurotransmisión (que sucede en milisegundos) y opera mediante cascadas de mensajeros intracelulares (capítulo 3), en lugar de hacerlo directamente sobre canales iónicos controlados por ligandos.

OTROS TRANSMISORES DIFERENTES DE ACETILCOLINA Y NORADRENALINA

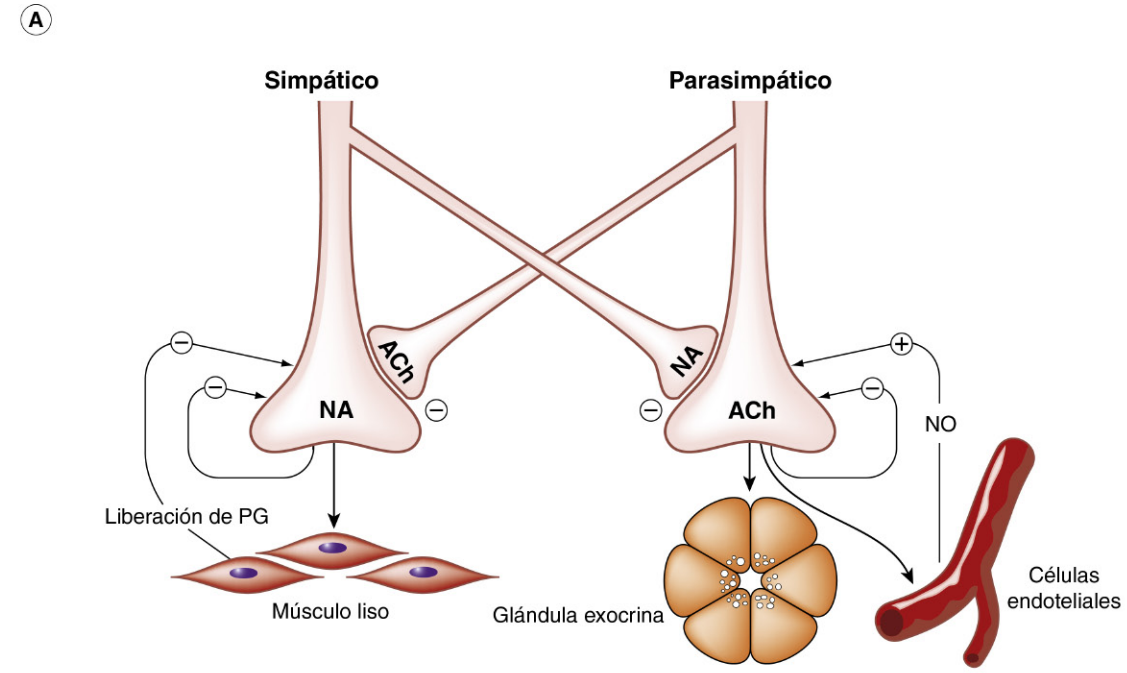
Como se ha señalado anteriormente, la acetilcolina y la noradrenalina no son los únicos transmisores neurovegetativos. Hace ya muchos años que se aceptó a regañadientes este hecho, cuando se observó que en muchos órganos no era posible bloquear totalmente la transmisión autónoma mediante fármacos que anulan las respuestas a estos transmisores. Se acuñó entonces la denominación de transmisión *no adrenérgica ni colinérgica* (NANC), lamentable pero fácil de recordar. Posteriormente, los métodos inmunocitoquímicos y de fluorescencia demostraron que las neuronas (incluidas las autónomas) contienen muchos transmisores potenciales, a menudo varios en una misma célula. Entre los compuestos que parecen actuar como transmisores NANC destacan el ATP, el péptido intestinal vasoactivo (VIP), el NPY y el óxido nítrico (fig. 12.5 y tabla 12.2), que funcionan en las terminaciones posganglionares, así como la sustancia P, la 5-hidroxitriptamina, el GABA y la dopamina, que intervienen en la transmisión ganglionar (v. una revisión completa en Lundberg, 1996).

COTRANSMISIÓN

Es la norma más que la excepción el hecho que las neuronas liberen más de un transmisor o modulador (v. Kupfermann, 1991; Lundberg, 1996), cada uno de los cuales interactúa con receptores específicos y ejerce efectos, a menudo tanto precomo postsinápticos. En la figura 12.5 se muestra el ejemplo de la cotransmisión noradrenalina/ATP en las terminaciones nerviosas simpáticas y en la tabla 12.2 y las figuras 12.6 y 12.7 se resumen los ejemplos y mecanismos mejor estudiados.

[1]De forma confusa, este término se ha empleado para englobar una amplia diversidad de abordajes terapéuticos experimentales basados en técnicas de estimulación nerviosa, que podrían ser efectivos en el tratamiento de diversos trastornos neurológicos, tales como la disfunción vesical, la epilepsia y la depresión.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



B

Mediador	Tipo de receptor
ACh	Muscarínico
NA/A	α_2
5-HT	5-HT_1
Adenosina	A_1
PGE	EP
Histamina	H_2
Encefalina	δ
Dopamina	D_2
ATP	P2X/P2Y
Endocannabinoides	CBI

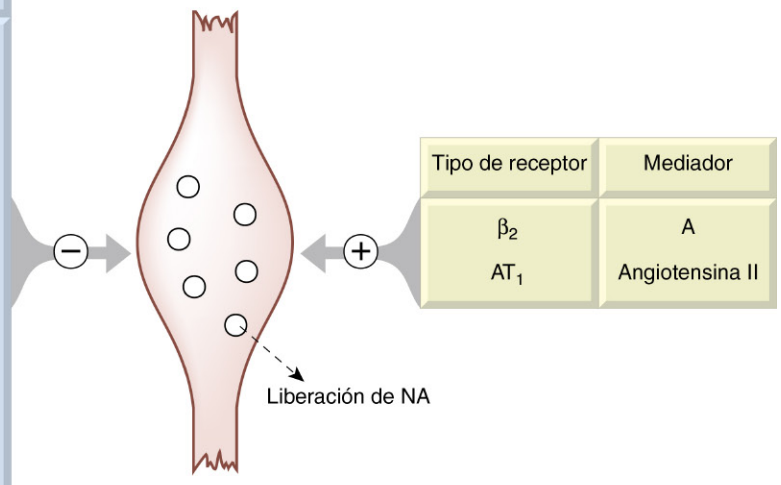


Fig. 12.4 Regulación presináptica de la liberación de transmisor en las terminaciones nerviosas noradrenérgicas y colinérgicas. [A] Supuestas interacciones homótropas y heterótropas entre los nervios simpáticos y parasimpáticos. [B] Algunas de las influencias inhibidoras y estimuladoras conocidas sobre la liberación de noradrenalina en las terminaciones nerviosas simpáticas. A, adrenalina; ACh, acetilcolina; 5-HT, 5-hidroxitriptamina; NA, noradrenalina; NO, óxido nítrico; PG, prostaglandina; PGE, prostaglandina E.

Podríamos preguntarnos, ¿qué ventaja funcional tendría la cotransmisión sobre un único transmisor que actuara en varios receptores diferentes? Existen al menos dos ventajas.

- Uno de los componentes del cóctel (p. ej., un péptido) puede desaparecer o inactivarse más lentamente que el otro (p. ej., una monoamina) y, por consiguiente, alcanzar dianas más alejadas del lugar de la liberación, lo que genera efectos más duraderos. Esto es lo que ocurre aparentemente con la acetilcolina y la hormona liberadora de gonadotropinas en los ganglios simpáticos (Jan y Jan, 1983).
- El equilibrio de los transmisores liberados puede variar según las circunstancias. En las terminaciones simpáticas, por ejemplo, en las que la noradrenalina y el NPY se almacenan en vesículas independientes, el segundo se libera preferentemente a frecuencias de estimulación elevadas, de modo que se puede obtener una liberación diferencial de uno u otro mediador en función de los diversos patrones de impulsos.

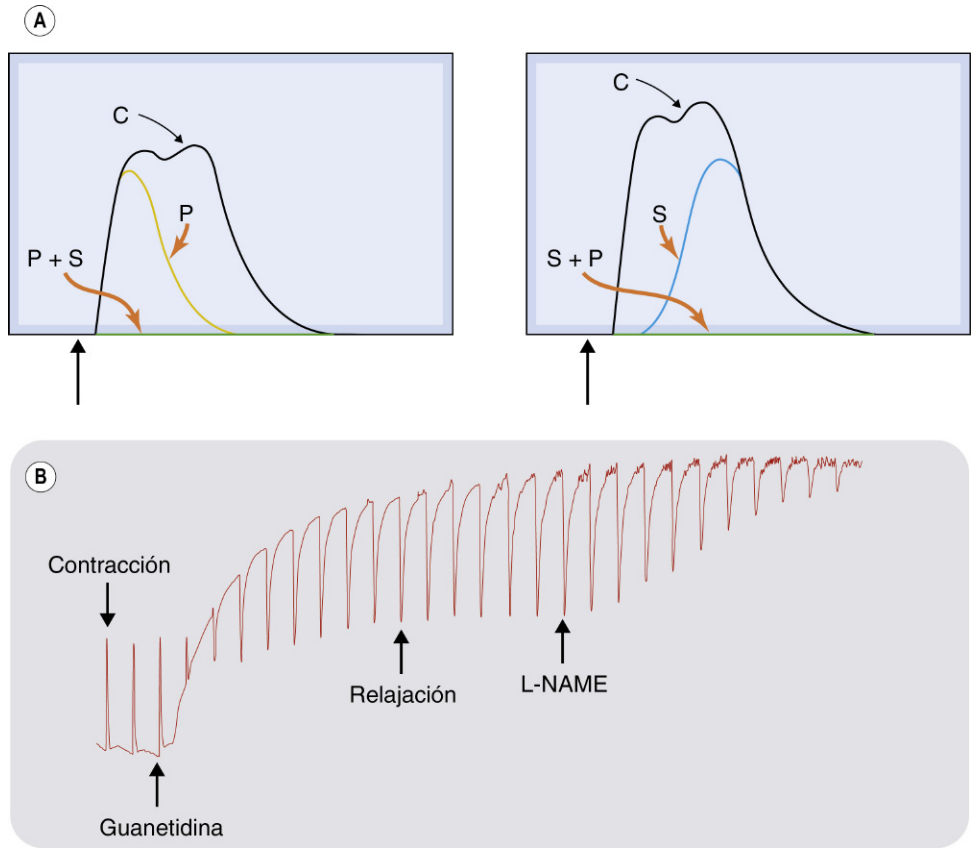


Fig. 12.5 ATP y óxido nítrico como neurotransmisores. [**A**] La noradrenalina y el ATP son cotransmisores liberados de los mismos nervios en el conducto deferente del cobaya. Se muestran las contracciones del tejido en respuesta a un único estímulo eléctrico que excita las terminaciones nerviosas simpáticas. En ausencia de fármacos bloqueantes se produce una respuesta con dos picos (C). El primer pico resulta abolido selectivamente por la suramina (S), un antagonista del ATP, mientras que el segundo es bloqueado por la prazosina (P), un antagonista de los receptores adrenérgicos α1. La respuesta se anula por completo en presencia de ambos fármacos. [**B**] La noradrenalina y el óxido nítrico son neurotransmisores en el músculo anococcígeo de rata, pero probablemente se liberan de distintos nervios. Los nervios que inervan el músculo fueron estimulados con trenes breves de pulsos. Inicialmente, la estimulación nerviosa provocó contracciones rápidas por la liberación de noradrenalina. La aplicación de guanetidina bloqueaba la liberación de noradrenalina inducida por el estímulo y aumentaba el tono de la preparación, y revelaba que la estimulación nerviosa provocaba relajaciones que podían ser bloqueadas por L-NAME, un inhibidor de la síntesis de óxido nítrico. *([A], reproducido con autorización de von Kugelglen I, Starke K 1991 Trends Pharmacol Sci 12, 319-324; los datos de la imagen [B] provienen de prácticas de alumnos en la Glasgow Caledonian University, por cortesía de A. Corbett.)*

También son posibles unos efectos diferenciales de los moduladores presinápticos; por ejemplo, la activación de los receptores β-adrenérgicos inhibe la liberación de ATP y favorece la de noradrenalina en las terminaciones nerviosas simpáticas (Gonçalves et al., 1996).

FIN DE LA ACCIÓN DE LOS TRANSMISORES

Las sinapsis de transmisión química que no son de tipo peptidérgico (capítulo 17) incorporan siempre un mecanismo para la eliminación inmediata del transmisor liberado, de manera que su acción sea breve y localizada. En las sinapsis colinérgicas (capítulo 13), la acetilcolina liberada es inactivada muy rápidamente en la hendidura sináptica por la *acetilcolinesterasa*. En la mayoría de los casos (fig. 12.8) la actividad del transmisor concluye debido a la recaptación activa hacia el nervio presináptico o hacia células de sostén como las gliales. Esta recaptación depende de unas proteínas transportadoras (v. capítulo 4), cada una de las cuales es específica de un transmisor determinado. La clase principal (cotransportadores de Na^+/Cl^-), de estructura molecular y función bien conocidas (v. Nelson, 1998; Torres et al., 2003, Gether et al., 2006), consiste en una familia de proteínas de membrana y cada una de ellas posee 12 hélices transmembrana. Diferentes miembros de esta familia demuestran selectividad por cada una de las principales monoaminas transmisoras (p. ej., el transportador de noradrenalina [NET], el transportador de serotonina [SERT], que transporta 5-hidroxitriptamina, y el transportador de dopamina [DAT]). Estos transportadores son dianas importantes para los fármacos psicoactivos, particularmente para los antidepresivos (capítulo 47), ansiolíticos (capítulo 44) y estimulantes (capítulo 48). Los transportadores de glicina y GABA pertenecen a la misma familia.

Los transportadores vesiculares (capítulo 4), que cargan vesículas sinápticas con moléculas de transmisor, están estrechamente relacionados con los transportadores de membrana. Estos últimos suelen actuar como cotransportadores de Na^+, Cl^- y moléculas de transmisor y es el gradiente de entrada «cuesta abajo» para el Na^+, lo que proporciona la energía para el movimiento de entrada «cuesta arriba» del transmisor. El transporte simultáneo de iones y transmisor supone que el proceso genera una corriente neta a través de la membrana, que puede medirse directamente y utilizarse para estudiar el proceso de transporte. Existen mecanismos muy parecidos que se encargan de otros procesos de transporte fisiológico, como la captación de glucosa (capítulo 31) y el transporte tubular

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 12.2 Ejemplos de transmisores y cotransmisores no adrenérgicos ni colinérgicos del sistema nervioso periférico

Transmisor	Localización	Función
No peptídicos		
ATP	Neuronas simpáticas posganglionares	Despolarización/contracción rápida de células musculares lisas (p. ej., vasos sanguíneos, conducto deferente)
GABA 5-HT	Neuronas entéricas	Reflejo peristáltico
Dopamina	Algunas neuronas simpáticas (p. ej., riñón)	Vasodilatación
Óxido nítrico	Nervios pélvicos Nervios gástricos	Erección Vaciado gástrico
Péptidos		
Neuropéptido Y	Neuronas simpáticas posganglionares	Favorece el efecto constrictor de la noradrenalina; inhibe la liberación de noradrenalina (p. ej., vasos sanguíneos)
Péptido intestinal vasoactivo (VIP)	Nervios parasimpáticos de las glándulas salivales Inervación NANC del músculo liso de las vías respiratorias	Vasodilatación; cotransmisor con acetilcolina Broncodilatación
Hormona liberadora de gonadotropinas	Ganglios simpáticos	Despolarización lenta; cotransmisor con acetilcolina
Sustancia P	Ganglios simpáticos, neuronas entéricas	Despolarización lenta; cotransmisor con acetilcolina
Péptido relacionado con gen de la calcitonina	Neuronas sensitivas no mielinizadas	Vasodilatación; extravasación vascular; inflamación neurógena

ATP, trifosfato de adenosina; GABA, ácido gammaaminobutírico; 5-HT, 5-hidroxitriptamina; NANC, no adrenérgico ni colinérgico.

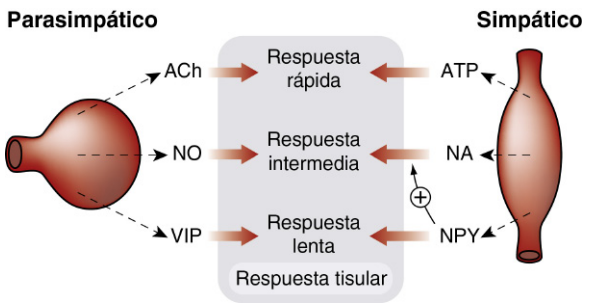


Fig. 12.6 Los principales cotransmisores de las neuronas parasimpáticas y simpáticas posganglionares. Generalmente, los diferentes mediadores inducen respuestas rápidas, intermedias y lentas en el órgano efector. ACh, acetilcolina; ATP, trifosfato de adenosina; NA, noradrenalina; NO, óxido nítrico; NPY, neuropéptido Y; VIP, péptido intestinal vasoactivo.

Neuromodulación e interacciones presinápticas

- Además de actuar directamente como neurotransmisores, los mediadores químicos pueden regular:
  - La liberación presináptica de transmisor.
  - La excitabilidad neuronal.
- Ambos casos son ejemplos de *neuromodulación* y generalmente conllevan una regulación de los canales iónicos de la membrana por segundos mensajeros.
- Los receptores presinápticos pueden inhibir o potenciar la liberación de transmisor, siendo más importante el primer efecto.
- Existen *autorreceptores presinápticos* inhibidores en las neuronas noradrenérgicas y colinérgicas, que hacen que cada transmisor inhiba su propia liberación *(retroalimentación autoinhibidora).*
- Muchos mediadores endógenos (p. ej., GABA, prostaglandinas, opioides y otros péptidos), así como los propios neurotransmisores, ejercen un control presináptico (fundamentalmente inhibidor) sobre la liberación autónoma de transmisores.

renal de aminoácidos. Dado que es el gradiente electroquímico de Na^+ lo que impulsa el transporte de entrada de moléculas de transmisor, una reducción de ese gradiente puede menguar o incluso invertir el flujo de transmisor. Es probable que esto no tenga mucha importancia en condiciones normales, pero cuando las terminaciones nerviosas se despolarizan o se cargan anormalmente de Na^+ (p. ej., en procesos isquémicos), la liberación no vesicular de transmisor (y la inhibición del mecanismo normal de recaptación sináptica) puede influir significativamente en los efectos de la isquemia sobre tejidos como el corazón y el cerebro (v. capítulos 21 y 40). Los estudios con ratones transgénicos «defectivos» (v. Torres et al., 2003) indican que la reserva de transmisores susceptibles de volver a liberarse presenta una notable reducción en animales carentes del transportador de membrana, lo que demuestra que la síntesis no puede mantener la reserva cuando existe una alteración del mecanismo de recaptación. Como en el caso de los receptores (v. capítulo 3), en el ser humano hay numerosos polimorfismos genéticos de genes transportadores que suscitan esperanzas de encontrar asociaciones con diversos trastornos neurológicos, cardiovasculares y psiquiátricos. Sin embargo, a pesar de los importantes esfuerzos de investigación, tales vínculos no han podido identificarse (v. Lin y Madras, 2006).

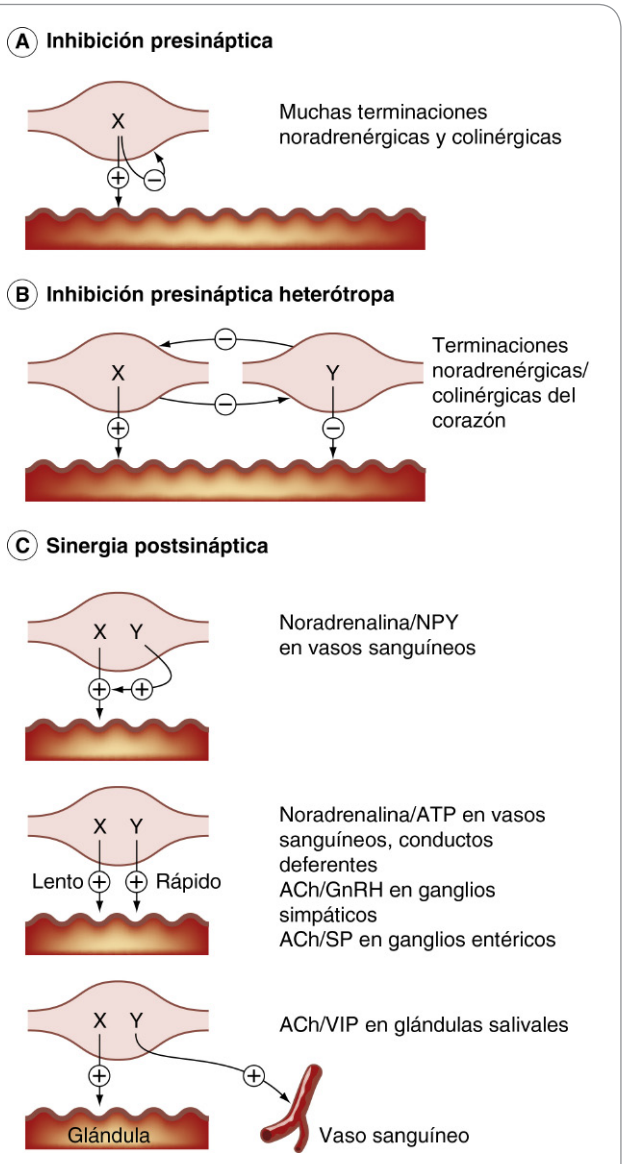


Fig. 12.7 Cotransmisión y neuromodulación: algunos ejemplos. [**A**] Inhibición presináptica. [**B**] Inhibición presináptica heterótropa. [**C**] Sinergia postsináptica. ACh, acetilcolina; ATP, trifosfato de adenosina; GnRH, hormona liberadora de gonadotropinas (hormona liberadora de hormona luteinizante); NPY, neuropéptido Y; SP, sustancia P; VIP, péptido intestinal vasoactivo.

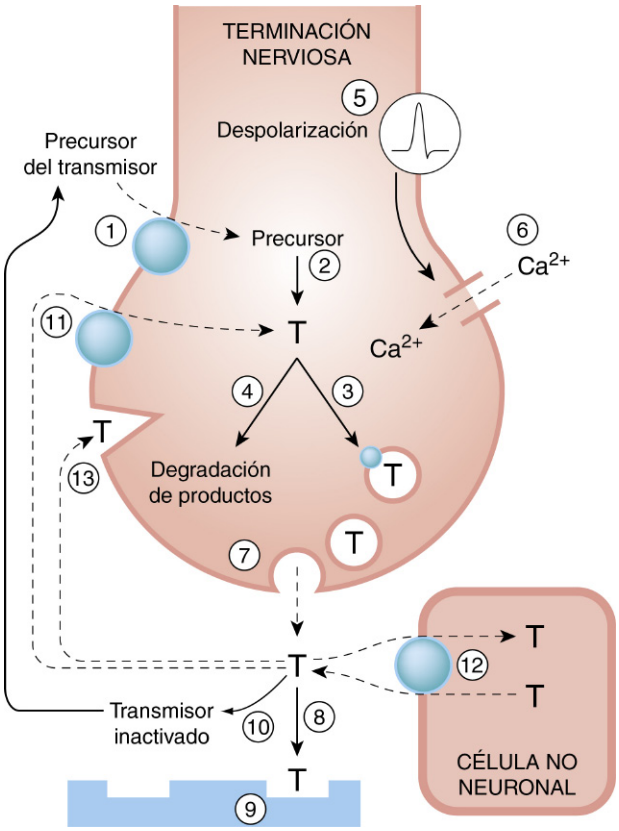


Fig. 12.8 Los principales procesos que intervienen en la síntesis, el almacenamiento y la liberación de aminas y aminoácidos transmisores. 1, captación de precursores; 2, síntesis de transmisor; 3, captación/almacenamiento de transmisor en vesículas; 4, degradación de transmisor sobrante; 5, despolarización por un potencial de acción propagado; 6, entrada de Ca^{2+} en respuesta a la despolarización; 7, liberación de transmisor por exocitosis; 8, difusión a la membrana postsináptica; 9, interacción con receptores postsinápticos; 10, inactivación del neurotransmisor; 11, recaptación del transmisor o los productos de degradación por las terminaciones nerviosas; 12, captación y liberación del transmisor por células no neuronales; 13, interacción con receptores presinápticos. Los transportadores (11 y 12) pueden liberar transmisor en determinadas condiciones funcionando a la inversa. Estos procesos están bien caracterizados para muchos transmisores (p. ej., acetilcolina, monoaminas, aminoácidos, ATP). Los mediadores peptídicos (v. capítulo 17) se diferencian en que pueden sintetizarse y empaquetarse en el cuerpo celular en lugar de hacerlo en las terminaciones.

Según se explica en capítulos sucesivos, los transportadores vesiculares y de membrana constituyen dianas para distintos efectos farmacológicos y gran parte de la investigación actual intenta definir la función fisiológica y las propiedades farmacológicas de estas moléculas.

ETAPAS BÁSICAS EN LA TRANSMISIÓN NEUROQUÍMICA: LUGARES DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA

En la figura 12.8 se resumen los procesos más destacados que tienen lugar en una sinapsis de transmisión química convencional, que pueden servir como un punto de partida muy útil para intentar comprender las acciones de muchas clases diferentes de fármacos, que se comentan en capítulos posteriores y que actúan favoreciendo o bloqueando la transmisión neuroquímica.

Los fármacos pueden influir en todos los pasos representados en la figura 12.8 (excepto en la difusión del transmisor, paso 8). Por ejemplo, se pueden usar fármacos para inhibir las enzimas implicadas en la síntesis o la inactivación del transmisor, así como los sistemas de transporte responsables de la captación neuronal y vesicular del transmisor o sus precursores. Este esquema general se aplica al mecanismo de acción de la gran mayoría de los fármacos que actúan sobre el sistema nervioso periférico (capítulos 13 y 14) y el SNC.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA Y LECTURAS RECOMENDADAS

Bibliografía general

Bacq, Z.M., 1975. Chemical Transmission of Nerve Impulses: A Historical Sketch. Pergamon Press, Oxford. (*Lively account of the history of the discovery of chemical transmission*)

Burnstock, G., 2009. Autonomic neurotransmission: 60 years since Sir Henry Dale. Ann. Rev. Pharmacol. 49, 1-30. (*Elegant and well-illustrated account of many of the topics discussed in this chapter. Recommended*)

Goyal, R.K., Hirano, I., 1996. The enteric nervous system. N. Engl. J. Med. 334, 1106-1115. (*Excellent review article*)

Iversen, L.L., Iversen, S.D., Bloom, F.E., Roth, R.H., 2009. Introduction to Neuropsychopharmacology. Oxford University Press, New York. (*Excellent general account covering many aspects of neuropharmacology*)

Jänig, W., McLachlan, E.M., 1992. Characteristics of function-specific pathways in the sympathetic nervous system. Trends Neurosci. 15, 475-481. (*Short article emphasising that the sympathetic system is far from being an all-or-none alarm system*)

Luis, E.M.Q., Noel, F., 2009. Mechanisms of adaptive supersensitivity in vas deferens. Auton. Neurosci. 146, 38-46. (*Summarises mechanisms contributing to denervation supersensitivity in a typical organ supplied by the sympathetic nervous system*)

Robertson, D.W. (Ed.), 2004. Primer on the Autonomic Nervous System. Academic Press, New York. (*An excellent comprehensive textbook on all aspects, including pharmacology, of the autonomic nervous system. By no means elementary despite its title*)

Valenstein, E.S., 2005. The War of the Soups and the Sparks. Columbia University Press, New York. (*Readable and informative account of origins of the theory of chemical transmission*)

Modulación presináptica

Boehm, S., Kubista, H., 2002. Fine tuning of sympathetic transmitter release via ionotropic and metabotropic receptors. Pharm. Rev. 54, 43-99. (*Comprehensive review of presynaptic modulation, focusing on sympathetic neurons though mechanisms are widespread*)

Gonçalves, J., Bueltmann, R., Driessen, B., 1996. Opposite modulation of cotransmitter release in guinea-pig vas deferens: increase of noradrenaline and decrease of ATP release by activation of prejunctional β-receptors. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol 353, 184-192. (*Shows that presynaptic regulation can affect specific transmitters in different ways*)

Kubista, H., Boehm, S., 2006. Molecular mechanisms underlying the modulation of exocytotic noradrenaline release via presynaptic receptors. Pharm. Ther. 112, 213-242. (*Describes the wide variety of mechanisms by which presynaptic receptors affect transmitter release*)

Starke, K., Gothert, M., Kilbinger, H., 1989. Modulation of neurotransmitter release by presynaptic autoreceptors. Physiol. Rev. 69, 864-989. (*Comprehensive review article*)

Cotransmisión

Jan, Y.N., Jan, L.Y., 1983. A LHRH-like peptidergic neurotransmitter capable of 'action at a distance' in autonomic ganglia. Trends Neurosci. 6, 320-325. (*Electrophysiological analysis of co-transmission*)

Kupfermann, I., 1991. Functional studies of cotransmission. Physiol. Rev. 71, 683-732. (*Good review article*)

Lundberg, J.M., 1996. Pharmacology of co-transmission in the autonomic nervous system: integrative aspects on amines, neuropeptides, adenosine triphosphate, amino acids and nitric oxide. Pharmacol. Rev. 48, 114-192. (*Detailed and informative review article*)

Transportadores

Gether, U., Andersen, P.H., Larsson, O.M., et al., 2006. Neurotransmitter transporters: molecular function of important drug targets. Trends Pharmacol. Sci. 27, 375-383. (*Useful short review article*)

Lin, Z., Madras, B.K., 2006. Human genetics and pharmacology of monoamine transporters. In: Sitte, H.H., Freissmuth, M. (Eds.), Neurotransmitter transporters. Handb. Exp. Pharmacol, 175, 327-371. (*Summarises evidence of linkage between transporter polymorphisms and human disease - complex and unclear so far*)

Nelson, N., 1998. The family of Na^+/Cl^- neurotransmitter transporters. J. Neurochem. 71, 1785-1803. (*Review article describing the molecular characteristics of the different families of neurotransporters*)

Torres, G.E., Gainetdinov, R.R., Caron, M.G., 2003. Plasma membrane monoamine transporters: structure, regulation and function. Nat. Rev. Neurosci. 4, 13-25. (*Describes molecular, physiological and pharmacological aspects of transporters*)

Vizi, E.S., 2001. Role of high-affinity receptors and membrane transporters in non-synaptic communication and drug action in the central nervous system. Pharmacol. Rev. 52, 63-89. (*Comprehensive review on pharmacological relevance of presynaptic receptors and transporters; useful for reference*)

13 Transmisión colinérgica

RESUMEN

En este capítulo se aborda fundamentalmente la transmisión colinérgica periférica, así como la forma en que los fármacos pueden alterarla. Se describen los distintos tipos de receptores de acetilcolina (ACh) y sus funciones, así como la síntesis y la liberación de este transmisor. Este capítulo trata, igualmente, de los fármacos que actúan en los receptores de ACh, muchos de los cuales tienen aplicaciones en la clínica. En los capítulos 39 y 40 se analizan los mecanismos colinérgicos en el sistema nervioso central (SNC) y sus repercusiones en la demencia.

ACCIONES MUSCARÍNICAS Y NICOTÍNICAS DE LA ACETILCOLINA

▼El descubrimiento de la actividad farmacológica de la ACh tuvo lugar, paradójicamente, al estudiar las glándulas suprarrenales; se sabía que los extractos suprarrenales elevaban la presión arterial debido a que contenían adrenalina. En 1900, Reid Hunt observó que después de extraer la adrenalina de las muestras, estas inducían un descenso de la presión arterial en vez de elevarla. Atribuyó tal descenso al contenido de colina, pero posteriormente llegó a la conclusión de que el responsable debía de ser un derivado más potente de la colina. Junto con Taveau, investigó una serie de derivados de la colina y descubrió que la ACh ejercía un efecto sobre la presión arterial del conejo unas 100.000 veces más potente que el de la colina. Aunque los estudios de Hunt indicaron la presencia de la ACh en los tejidos, en aquellos momentos no se comprendió su función fisiológica y quedó como una curiosidad farmacológica hasta que en los años treinta Loewi, Dale y otros descubrieron su función como transmisor.

En un estudio sobre las acciones farmacológicas de la ACh llevado a cabo en 1914, Dale distinguió dos tipos de actividad, que denominó *muscarínica* y *nicotínica,* porque mimetizaban, respectivamente, los efectos de la inyección de la **muscarina,** principio activo de la seta venenosa *Amanita muscaria,* y de la **nicotina.** Las acciones muscarínicas se corresponden con las de la estimulación parasimpática, tal como se muestra en la tabla 12.1. Después de bloquear los efectos muscarínicos con **atropina,** dosis superiores de ACh originan otra serie de efectos, muy parecidos a los de la nicotina:

- Estimulación de todos los ganglios autónomos.
- Estimulación de los músculos voluntarios.
- Secreción de adrenalina por la médula suprarrenal.

En la figura 13.1 se muestran las acciones muscarínicas y nicotínicas de la ACh. Dosis pequeñas y medianas de ACh producen un descenso pasajero de la presión arterial debido a una vasodilatación arterial y una ralentización del corazón, unos efectos muscarínicos que anula la atropina. Una dosis superior de ACh administrada tras la atropina produce efectos nicotínicos: un ascenso inicial de la presión arterial, por la estimulación de los ganglios simpáticos y la consiguiente vasoconstricción, y un ascenso secundario como consecuencia de la secreción de adrenalina.

La clasificación farmacológica de Dale coincide prácticamente con las principales funciones fisiológicas de la ACh en el organismo. Las acciones muscarínicas corresponden a las de la ACh liberada por las terminaciones parasimpáticas posganglionares, con dos excepciones destacadas:

1. La ACh produce una vasodilatación generalizada, aun cuando la mayoría de los vasos sanguíneos carecen de inervación parasimpática. Este es un efecto indirecto: la ACh (como muchos otros mediadores) actúa sobre las células del endotelio vascular liberando **óxido nítrico** (v. capítulo 20), que relaja el músculo liso. No se conoce bien la función fisiológica de este efecto, ya que normalmente la ACh no está presente en la sangre circulante.
2. La ACh estimula la secreción de las glándulas sudoríparas, que están inervadas por fibras colinérgicas del sistema simpático (v. tabla 12.1).

Las acciones nicotínicas corresponden a las de la ACh sobre los ganglios autónomos de los sistemas simpático y parasimpático, la placa motora del músculo voluntario y las células secretoras de la médula suprarrenal.

RECEPTORES DE ACETILCOLINA

Aunque el propio Dale descartó el concepto de los receptores como sofisma más que como ciencia, su clasificación funcional ha constituido la base para la distinción de los dos tipos fundamentales de receptores colinérgicos (v. capítulo 3).

RECEPTORES NICOTÍNICOS

Los receptores nicotínicos de ACh (nAChR) se subdividen en tres clases fundamentales: musculares, ganglionares y del SNC; la composición de sus subunidades se resume en la tabla 13.1. Los receptores musculares se localizan exclusivamente en la unión neuromuscular esquelética, los ganglionares se encargan de la transmisión en los ganglios simpáticos y parasimpáticos, y los del SNC se encuentran dispersos por el encéfalo y tienen una composición molecular y una distribución muy heterogéneas (v. capítulo 39). La mayor parte de los nAChR en el SNC tienen una localización presináptica y actúan facilitando o inhibiendo la liberación de otros mediadores, como el glutamato y la dopamina.

▼Todos los nAChR son estructuras pentaméricas que actúan como canales iónicos controlados por ligandos (v. capítulo 3). Las cinco subunidades que forman el complejo receptor-canal son de estructura parecida y hasta la fecha se han identificado y clonado 17 miembros diferentes de esta familia, denominados α (10 tipos), β (4 tipos), γ, δ y ε (uno de cada). Cada una de las cinco subunidades posee cuatro dominios transmembrana en hélice, y una de esas hélices (M_2) de cada subunidad configura el poro central (v. capítulo 3). Salvo uno, todos los subtipos de nAChR contienen subunidades α y β; la excepción es el subtipo $(\alpha 7)_5$, que se encuentra fundamentalmente en el cerebro (capítulo 39). El receptor muscular adulto tiene la composición $(\alpha 1)_2/\beta 1\delta\varepsilon$, mientras que el principal subtipo ganglionar es $(\alpha 3)_2(\beta 4)_3$. Los dos lugares de unión para la ACh (deben ocuparse ambos para que se abra el canal) residen en la superficie de contacto entre los dominios extracelulares de cada una de las subunidades α y su vecina. La diversidad de la familia de receptores nicotínicos (v. detalles en Kalamida et al., 2007) descubiertos en los estudios de clonación de los años ochenta pilló algo desprevenidos a los farmacólogos. Aunque estos sabían que las sinapsis neuromusculares y ganglionares eran farmacológicamente diferentes y sospechaban que las sinapsis

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

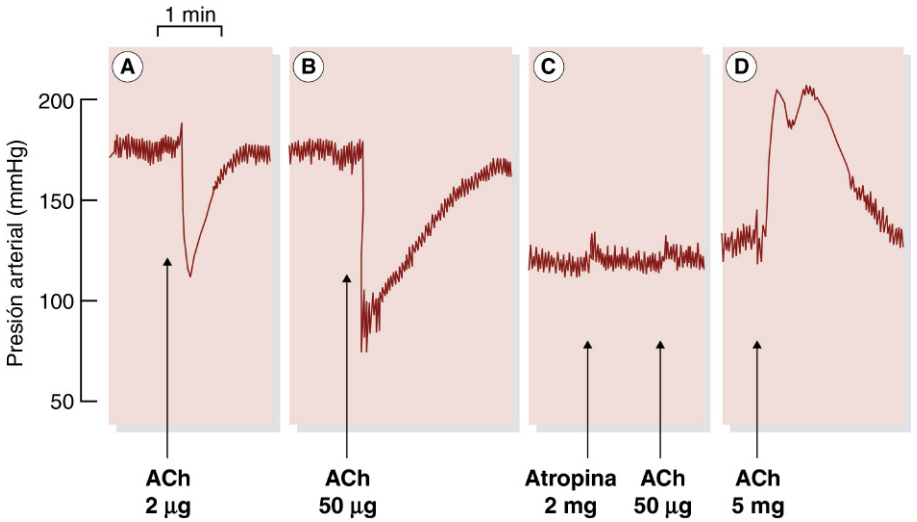


Fig. 13.1 Experimento de Dale que demuestra que la acetilcolina (ACh) produce dos tipos de efectos sobre la presión arterial del gato. Se registró la presión arterial de un gato espinal con un manómetro de mercurio. [A] La ACh induce un descenso de la presión arterial debido a la vasodilatación que produce. [B] Una dosis superior origina además bradicardia y provoca un descenso mayor. [A] y [B] son efectos muscarínicos. [C] Tras la administración de atropina (antagonista muscarínico), la misma dosis de ACh no produce ningún efecto. [D] Todavía bajo la influencia de la atropina, una dosis muy superior de ACh induce un aumento de la presión arterial (por estimulación de los ganglios simpáticos), acompañado de taquicardia y seguido de un incremento secundario (por la liberación de adrenalina en la glándula suprarrenal). Estos efectos obedecen a su acción sobre los receptores nicotínicos. *(Tomado de Burn JH 1963 Autonomic Pharmacology. Blackwell, Oxford.)*

Tabla 13.1 Subtipos de receptores colinérgicos nicotínicos[a]

	Tipo muscular	Tipo ganglionar	Tipos del SNC		Observaciones
Principal forma molecular	$(\alpha1)_2\beta1\delta\varepsilon$ (forma adulta)	$(\alpha3)_2(\beta2)_3$	$(\alpha4)_2(\beta2)_3$	$(\alpha7)_5$	–
Localización sináptica principal	Unión neuromuscular esquelética: fundamentalmente postsináptica	Ganglios autónomos: fundamentalmente postsináptica	Muchas regiones encefálicas: pre- y postsináptica	Muchas regiones encefálicas: pre- y postsináptica	–
Respuesta de la membrana	Excitación Aumento de la permeabilidad catiónica (fundamentalmente a Na^+, K^+)	Excitación Aumento de la permeabilidad catiónica (fundamentalmente a Na^+, K^+)	Excitación pre- y postsináptica Aumento de la permeabilidad catiónica (fundamentalmente a Na^+, K^+)	Excitación pre- y postsináptica Aumento de la permeabilidad catiónica	El receptor $(\alpha7)_5$ induce una entrada importante de Ca^{2+}, lo que desencadena la liberación de transmisor
Agonistas	Acetilcolina Carbacol Suxametonio	Acetilcolina Carbacol Nicotina Epibatidina Dimetilfenil-piperacinio	Nicotina Epibatidina Acetilcolina Citisina Vareniclina[b]	Epibatidina Dimetilfenil-piperacinio Vareniclina[b]	$(\alpha4)_2(\beta2)_3$ es el «receptor de nicotina» en el cerebro (v. capítulo 39)
Antagonistas	Tubocurarina Pancuronio Atracurio Vecuronio α-bungarotoxina β-conotoxina	Mecamilamina Trimetafán Hexametonio α-conotoxina	Mecamilamina Metil-licaconitina	α-bungarotoxina α-conotoxina Metil-licaconitina	

[a]Esta tabla incluye solo los subtipos principales que se expresan en los tejidos de mamíferos. Se expresan algunos otros subtipos en determinadas regiones encefálicas y también en el sistema nervioso periférico y en tejidos no neuronales. Para más detalles, véanse el capítulo 39 y la revisión de Kalamida et al. (2007).

[b]La vareniclina es un fármaco de introducción reciente aplicado en tratamiento para dejar de fumar. Actúa como agonista parcial de los receptores $(\alpha4)_2(\beta2)_3$ y como agonista puro de los receptores $(\alpha7)_5$ (v. capítulo 49).

colinérgicas del SNC podían ser también diferentes, la magnitud real de esa diversidad es muy superior y su importancia funcional se va manifestando poco a poco.

Las diferentes acciones de los agonistas y antagonistas sobre las sinapsis neuromusculares, ganglionares y cerebrales tienen una gran importancia práctica y reflejan fundamentalmente las diferencias entre los nAChR musculares y neuronales (v. tabla 13.1).

RECEPTORES MUSCARÍNICOS

Los receptores muscarínicos (mAChR) son receptores acoplados habitualmente a proteínas G (v. capítulo 3); se han caracterizado cinco subtipos moleculares (M_1-M_5). Los miembros impares del grupo (M_1, M_3, M_5) se acoplan a G_q para activar la vía de inositol fosfato (capítulo 3), mientras que los receptores de número par (M_2, M_4) abren canales de potasio (K_{ATP}) y causan hiperpolarización de la membrana, además de actuar a través de G_i para inhibir la adenilato ciclasa y reducir así el AMPc intracelular. Ambos grupos activan la vía de la MAP cinasa. La localización y la farmacología de estos subtipos se resumen en la tabla 13.2.

Los *receptores M_1 («neuronales»)* se suelen localizar en el SNC, en neuronas periféricas y en las células parietales gástricas. Intervienen en efectos excitadores, como la excitación muscarínica lenta mediada por la ACh en los ganglios simpáticos (capítulo 12) y las neuronas centrales. Esta excitación se debe a una reducción de la conductancia de K^+, que despolariza la membrana. La deficiencia cerebral de este tipo de efecto mediado por la ACh podría estar relacionada con la demencia (v. capítulo 40), si bien los ratones transgénicos defectivos para M_1 solo presentan una alteración cognitiva leve (v. Wess et al., 2007). Los receptores M_1 potencian también la secreción gástrica tras la estimulación vagal (v. capítulo 30).

Los *receptores M_2 («cardíacos»)* se localizan en el corazón y también en las terminaciones presinápticas de las neuronas

Tabla 13.2 Subtipos de receptores muscarínicos[a]

	M_1 («neuronal»)	M_2 («cardíaco»)	M_3 («glandular/de músculo liso»)	M_4	M_5
Localizaciones principales	Ganglios autónomos (incluidos los ganglios intramurales del estómago) Glándulas: salivales, lagrimales, etc. Corteza cerebral	Corazón: aurícula SNC: muy distribuido	Glándulas exocrinas: gástricas (células parietales secretoras de ácido), salivales, etc. Músculo liso: tubo digestivo, ojo, vías respiratorias, vejiga Vasos sanguíneos: endotelio	SNC	SNC: expresión muy localizada en la sustancia negra Glándulas salivales Iris/músculo ciliar
Respuesta celular	↑ IP_3, DAG Despolarización Excitación (ppse lento) ↓ Conductancia K^+	↓ AMPc Inhibición ↓ Conductancia de Ca^{2+} ↑ Conductancia de K^+	↑ IP_3 Estimulación ↑ $[Ca^{2+}]_i$	↓ AMPc Inhibición	↑ IP_3 Excitación
Respuesta funcional	Excitación del SNC (¿mejora de la función cognitiva?) Secreción gástrica	Inhibición cardíaca Inhibición neuronal Efectos muscarínicos centrales (p. ej., temblores, hipotermia)	Secreción gástrica, salival Contracción de músculo liso gastrointestinal Acomodación ocular Vasodilatación	Estímulo de la locomoción	Desconocida
Agonistas no selectivos (v. también tabla 13.3)	Acetilcolina Carbacol Oxotremorina Pilocarpina **Betanecol**				
Agonistas selectivos	McNA343		**Cevimelina**		
Antagonistas no selectivos (v. también tabla 13.5)	**Atropina** **Diciclоverina** **Tolterodina** **Oxibutinina** **Ipratropio**				
Antagonistas selectivos	**Pirencepina** Toxina de serpiente mamba MT7	Galamina (v. texto)	**Darifenacina**	Toxina de serpiente mamba MT3	

[a]Esta tabla incluye solo los subtipos predominantes que se expresan en los tejidos de mamíferos. Para más detalles, véanse capítulo 39 y la revisión de Kalamida et al. (2007).
DAG, diacilglicerol; IP_3, trifosfato de inositol; ppse, potencial postsináptico excitador; SNC, sistema nervioso central.
Los fármacos con aplicación clínica están en **negrita.**

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

periféricas y centrales. Ejercen efectos inhibidores, fundamentalmente al incrementar la conductancia de K^+ e inhibir los canales del calcio (v. capítulo 4). La activación de los receptores M_2 es la responsable de la inhibición vagal del corazón, así como de la inhibición presináptica en el SNC y la periferia (capítulo 12). De igual modo, se coexpresan junto a los receptores M_3 en el músculo liso visceral e intervienen en el efecto estimulador de los agonistas muscarínicos sobre el músculo liso de diversos órganos.

Los *receptores M_3(«glandulares/del músculo liso»)* producen sobre todo efectos excitadores, como la estimulación de las secreciones glandulares (salivales, bronquiales, sudoríparas, etc.) y la contracción del músculo liso visceral. Los receptores M_3 median también la relajación del músculo liso (fundamentalmente vascular), debida a la liberación de óxido nítrico a partir de las células endoteliales vecinas (capítulo 20). Los receptores M_1, M_2 y M_3 se localizan también en zonas concretas del SNC (v. capítulo 39).

Los *receptores M_4* y *M_5* se limitan esencialmente al SNC y no se conoce bien su función, aunque los ratones carentes de estos receptores sí muestran alteraciones del comportamiento (Wess et al, 2007). Recientemente, se ha descubierto que la secreción de citocinas a partir de linfocitos y otras células está regulada por los receptores M_1 y M_3, mientras que los receptores M_2 y M_4 afectan a la proliferación celular en diversas situaciones, lo que abre la posibilidad de nuevas indicaciones terapéuticas para los ligandos del receptor muscarínico (v. Wessler y Kirkpatrick, 2008).

La región donde se une el agonista se halla altamente conservada en los diferentes subtipos, por lo que los intentos de desarrollar agonistas y antagonistas selectivos tienen un éxito limitado. La mayoría de los agonistas son poco selectivos, pero dos compuestos experimentales, el **McNA343** y la **oxotremorina,** muestran selectividad por los receptores M_1; el **carbacol** es relativamente inactivo en estos receptores. La **cevimelina,** un agonista selectivo del receptor M_3, se usa para mejorar la secreción salival y lagrimal en el síndrome de Sjögren, un trastorno autoinmunitario caracterizado por sequedad de boca y ojos. Es posible que nuevos ligandos alostéricos de los mAChR, dirigidos a sitios que no se corresponden con el dominio de unión al agonista (v. capítulo 3, fig. 3.7), permitan una mejor selectividad de subtipo para estos importantes moduladores alostéricos (v. Conn et al., 2009).

Los antagonistas poseen más selectividad. Aunque la mayoría de los antagonistas muscarínicos clásicos (p. ej., **atropina, hioscina**) no son selectivos, la **pirencepina** (usada antaño para la úlcera péptica) es selectiva de los receptores M_1, y la **darifenacina** (empleada en la incontinencia urinaria en adultos con inestabilidad del músculo detrusor, conocida como «vejiga hiperactiva») es selectiva de los receptores M_3. La **galamina,** utilizada anteriormente como bloqueante neuromuscular, también es un antagonista selectivo, aunque débil, del receptor M_2.[1] Se ha descubierto que las toxinas del veneno de la mamba verde son antagonistas muy selectivos de los mAChR (v. tabla 13.2).

FISIOLOGÍA DE LA TRANSMISIÓN COLINÉRGICA

Nicholls et al. (2012) han descrito detalladamente la fisiología de la neurotransmisión colinérgica. En la figura 13.2 se representan las principales vías por las que los fármacos pueden alterar la transmisión colinérgica.

[1]A diferencia de la mayor parte de los otros agonistas, la galamina actúa *alostéricamente* (es decir, en una localización diferente del lugar de unión a la ACh).

Receptores de acetilcolina

- Se subdividen fundamentalmente en los subtipos nicotínico (nAChR) y muscarínico (mAChR).
- Los nAChR se acoplan directamente a canales catiónicos y median la transmisión sináptica excitadora rápida en la unión neuromuscular, los ganglios autónomos y diversos lugares del sistema nervioso central (SNC). Los nAChR musculares y neuronales se diferencian por su estructura molecular y por su farmacología.
- Tanto los nAChR como los mAChR pueden ser pre y postsinápticos y regulan la liberación de transmisor.
- Los mAChR son receptores acoplados a proteínas G y producen los siguientes efectos:
  - Activación de la fosfolipasa C (y, por consiguiente, formación de trifosfato de inositol y diacilglicerol como segundos mensajeros).
  - Inhibición de la adenilato ciclasa.
  - Activación de los canales de potasio o inhibición de los canales de calcio.
- Los mAChR median los efectos colinérgicos en las sinapsis parasimpáticas posganglionares (fundamentalmente en el corazón, el músculo liso y las glándulas) y contribuyen a la excitación ganglionar. Se encuentran en muchas partes del SNC.
- Existen tres tipos de mAChR:
  - Receptores M_1 («neuronal»), que originan una excitación ganglionar lenta; son bloqueados selectivamente por la **pirencepina.**
  - Receptores M_2 («cardíaco»), que reducen la frecuencia y la fuerza de contracción (fundamentalmente auricular) y median también la inhibición presináptica: son bloqueados selectivamente por la **galamina.**
  - Receptores M_3 («glandular»), que inducen secreción, contracción del músculo liso visceral y relajación vascular. La **cevimelina** es un agonista M_3 selectivo.
- Otros dos subtipos moleculares de mAChR, M_4 y M_5, se localizan principalmente en el SNC.
- Todos los mAChR son activados por la ACh y bloqueados por la **atropina.** Existen también agonistas y antagonistas selectivos de los diferentes subtipos.

SÍNTESIS Y LIBERACIÓN DE ACETILCOLINA

La ACh se sintetiza en las terminaciones nerviosas a partir de la colina, que es introducida en la terminación nerviosa por un transportador específico (capítulo 12), parecido al que opera con muchos transmisores. La diferencia con otras sinapsis radica en que transporta colina (el precursor), en lugar de ACh, de modo que no es importante para la finalización del efecto del transmisor. La concentración normal de colina en la sangre y los líquidos corporales es de 10 μmol/l, aproximadamente, pero aumenta a 1 mmol/l en la proximidad inmediata de las terminaciones nerviosas colinérgicas, una vez que se hidroliza la ACh liberada. Normalmente, las terminaciones nerviosas recuperan más del 50% de esta colina. La colina libre en el interior de la terminación nerviosa es acetilada por una enzima citosólica, la *colina acetiltransferasa* (CAT), que transfiere el grupo acetilo de la acetil coenzima A. El proceso limitante de la velocidad en la síntesis de ACh parece ser el transporte de colina, determinado por la concentración extracelular de colina y, por tanto, ligado a la velocidad a la que se está liberando ACh (v. fig. 13.2). En las terminaciones nerviosas presinápticas se encuentra la *colinesterasa,* de modo que la

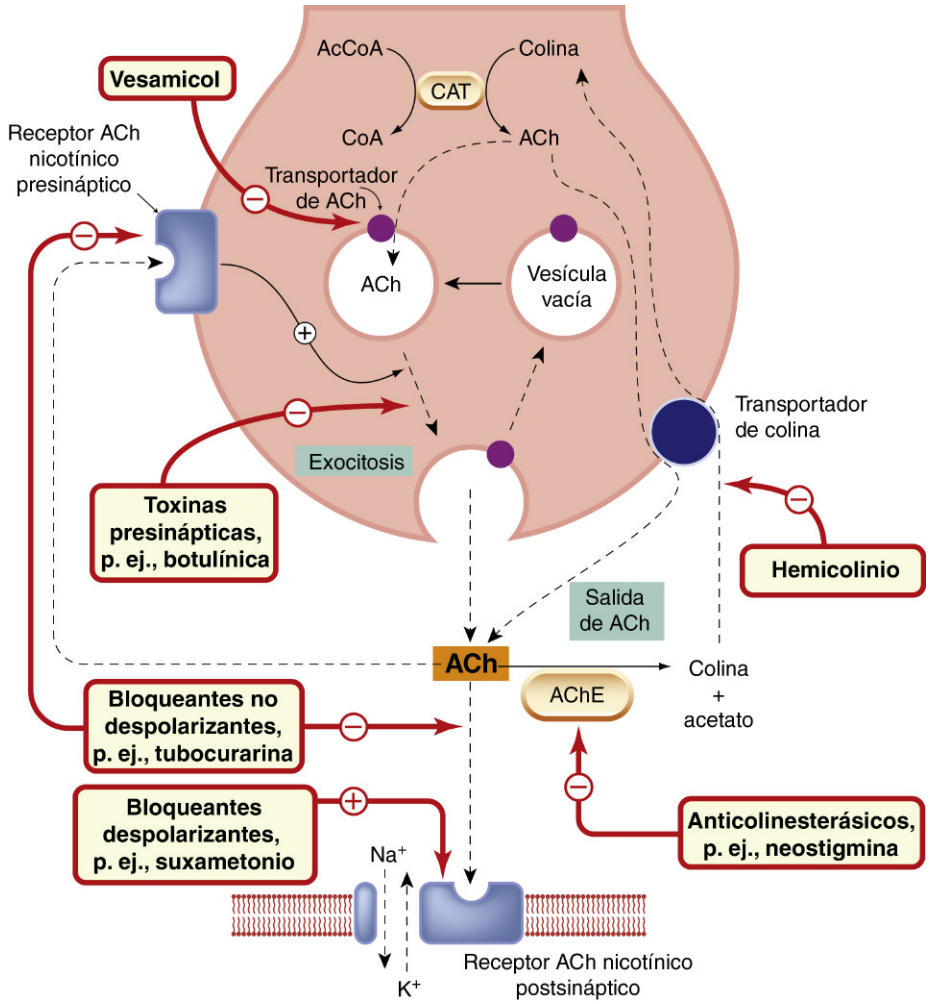


Fig. 13.2 Acontecimientos y lugares de acción de los fármacos en una sinapsis colinérgica nicotínica. Se aprecia cómo actúa la acetilcolina (ACh) sobre un receptor nicotínico postsináptico que controla un canal catiónico (p. ej., en la sinapsis neuromuscular o ganglionar) y también sobre un receptor nicotínico presináptico, que favorece la liberación de ACh durante la actividad sináptica mantenida. La terminación nerviosa contiene además colinesterasa; cuando se inhibe esta enzima, aumenta la cantidad de ACh libre y la velocidad de salida de la ACh con el transportador de colina. En condiciones normales, esta salida de ACh es insignificante. En las uniones colinérgicas muscarínicas (p. ej., el corazón, el músculo liso, las glándulas exocrinas), tanto los receptores postsinápticos como los presinápticos (inhibidores) son de tipo muscarínico. AcCoA, acetil coenzima A; AChE, acetilcolinesterasa; CAT, colina acetiltransferasa; CoA, coenzima A.

ACh se hidroliza y resintetiza continuamente. Si se inhibe la colinesterasa de las terminaciones nerviosas, se acumula en el citosol un «excedente» de ACh, que no puede ser liberado por los impulsos nerviosos (aunque puede salir mediante el transportador de la colina). Sin embargo, la mayor parte de la ACh sintetizada es empaquetada en vesículas sinápticas, en las que alcanza una concentración muy alta (cerca de 100 mmol/l) y de donde se libera por exocitosis inducida por la entrada de Ca^{2+} en la terminación nerviosa (v. capítulo 4).

Las vesículas colinérgicas acumulan ACh activamente por medio de un transportador específico que pertenece a la familia de transportadores amínicos descritos en el capítulo 12. La acumulación de ACh guarda relación con el intenso gradiente electroquímico para H^+ que existe entre los orgánulos intracelulares ácidos y el citosol; el **vesamicol,** un fármaco experimental, bloquea selectivamente este proceso. Tras su liberación, la ACh difunde a través de la hendidura sináptica y se une a receptores presentes en la célula postsináptica. Parte de la misma sucumbe en el camino debido a la hidrólisis por parte de la *acetilcolinesterasa* (AChE), una enzima unida a la membrana basal que se encuentra entre las membranas pre- y postsináptica. En las sinapsis colinérgicas rápidas (p. ej., las sinapsis neuromusculares y ganglionares), pero no en las lentas (músculo liso, células glandulares, corazón, etc.), la ACh liberada se hidroliza con gran rapidez (en menos de 1 ms), de modo que solo actúa muy brevemente.

▼En la unión neuromuscular, que es una sinapsis muy especializada, un solo impulso nervioso libera unas 300 vesículas sinápticas (en total, unos 3 millones de moléculas de ACh) de las terminaciones nerviosas que inervan una sola fibra muscular, que contiene en total unos 3 millones de vesículas sinápticas. Aproximadamente 2 millones de moléculas de ACh se combinan con los receptores, de los que hay unos 30 millones en cada fibra muscular, y el resto se hidroliza sin alcanzar ningún receptor. Las moléculas de ACh permanecen unidas a los receptores durante unos 2 ms, por término medio, y se hidrolizan rápidamente tras disociarse, de manera que no pueden combinarse con un segundo receptor. Debido a esto, la acción del transmisor es muy rápida y breve, lo que es muy importante para una sinapsis que debe inducir respuestas musculares muy rápidas y que puede tener que transmitir señales a frecuencia elevada con gran precisión. Las células musculares son mucho mayores que las neuronas y necesitan mucha más corriente sináptica para generar un potencial de acción. Por consiguiente, todos los procesos químicos se desarrollan a una

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

escala superior a la de una sinapsis neuronal: el número de moléculas de transmisor en un cuanto, el número de cuantos liberados y el número de receptores activados son 10-100 veces mayores. Nuestros cerebros serían enormes, pero no muy inteligentes, si sus sinapsis reprodujeran la escala industrial de la unión neuromuscular.

MODULACIÓN PRESINÁPTICA

La liberación de ACh está regulada por mediadores, incluida la propia ACh, que actúan sobre receptores presinápticos, tal como se explica en el capítulo 12. En las terminaciones parasimpáticas posganglionares, los receptores M_2 inhibidores participan en la autoinhibición de la liberación de ACh; otros mediadores, como la noradrenalina, también inhiben la liberación de ACh (v. capítulo 12). Por otro lado, se cree que, en la unión neuromuscular, los receptores nicotínicos presinápticos favorecen la liberación de ACh, un mecanismo que puede permitir a las sinapsis funcionar con total fiabilidad durante la actividad prolongada de alta frecuencia, mientras que, como mencionamos, los nAChR presinápticos del SNC facilitan o inhiben la liberación de otros mediadores.

FENÓMENOS ELÉCTRICOS DE LA TRANSMISIÓN EN LAS SINAPSIS COLINÉRGICAS RÁPIDAS

La ACh que actúa sobre la membrana postsináptica de una sinapsis nicotínica (neuromuscular o ganglionar) incrementa considerablemente su permeabilidad a los cationes, en especial a Na^+ y K^+, y en menor medida a Ca^{2+}. Se produce una entrada de Na^+ que despolariza la membrana postsináptica. Esta despolarización mediada por un transmisor se denomina *potencial de placa motora (ppm)* en la fibra muscular esquelética y *potencial postsináptico excitador rápido (ppse rápido)* en la sinapsis ganglionar. En una fibra muscular, el ppm localizado se extiende a las partes vecinas, excitables eléctricamente, de la fibra muscular; si su amplitud alcanza el umbral para la excitación se genera un potencial de acción, que se propaga al resto de la fibra y desencadena una contracción (capítulo 4).

En una neurona, la despolarización del soma o una dendrita por el ppse rápido induce el flujo de una corriente local, que despolariza la región axónica alta de la célula en la que, si el ppse es suficientemente intenso, se genera un potencial de acción. En la figura 13.3 se aprecia que la **tubocurarina,** un fármaco que bloquea los receptores colinérgicos postsinápticos, reduce la amplitud de los ppse rápidos hasta que ya no se genera un potencial de acción, a pesar de que la célula puede responder todavía a los estímulos eléctricos. La mayoría de las células ganglionares reciben varios axones presinápticos, y es necesaria la actividad simultánea de más de uno para que la célula posganglionar se active (acción integradora). En la unión neuromuscular, sin embargo, cada fibra muscular solo recibe una fibra nerviosa; como en una estación repetidora de una línea de telégrafo, la sinapsis asegura una transmisión fiel 1:1 a pesar de la discordancia entre las impedancias de la delgada fibra nerviosa y la fibra muscular mucho más grande. El ppm suele tener suficiente amplitud para generar un potencial de acción; de hecho, la transmisión prosigue incluso si el ppm disminuye un 70-80% y presenta un amplio margen de seguridad, de modo que las fluctuaciones en la liberación del transmisor (p. ej., durante la estimulación repetitiva) no alteran la transmisión.

▼La transmisión a través de la sinapsis ganglionar es más compleja que en la unión neuromuscular. Aunque en ambos casos el primer paso consiste en la producción de un ppm o un ppse rápido por la acción de la ACh sobre los receptores nicotínicos, en el ganglio se observa una sucesión de respuestas postsinápticas mucho más lentas:

- Un *potencial inhibidor (hiperpolarizante) lento (ppsi lento),* que dura 2-5 s. Refleja fundamentalmente un aumento de la conductancia de K^+ mediada por los receptores M_2, aunque también contribuyen otros transmisores, como dopamina y adenosina.
- Un *ppse lento,* que dura unos 10 s. Producido por la ACh al actuar sobre los receptores M_1, que cierra los canales de K^+.
- Un *ppse lento tardío,* que dura 1-2 min. Se cree que está mediado por un cotransmisor peptídico, que puede ser la sustancia P en algunos ganglios y un péptido similar a la hormona liberadora de gonadotropinas en otros (v. capítulo 12); al igual que el ppse lento, obedece a una disminución de la conductancia de K^+.

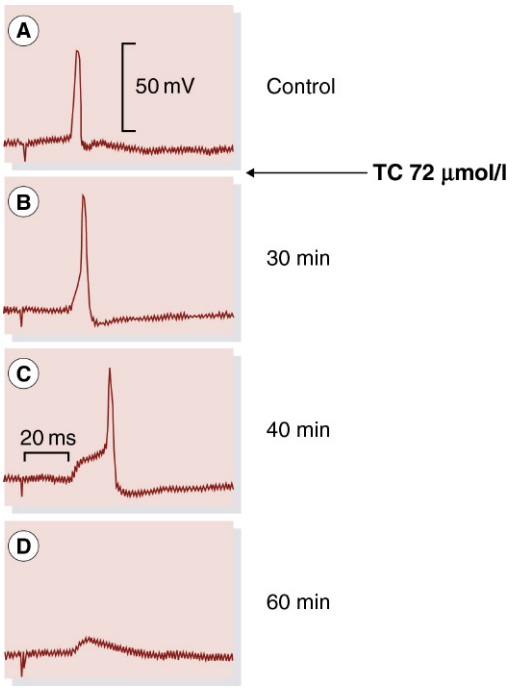


Fig. 13.3 Transmisión colinérgica en una célula de un ganglio autónomo. Los registros se obtuvieron en una célula ganglionar parasimpática de cobaya con un microelectrodo intracelular. El artefacto al comienzo de cada trazado indica el momento de la estimulación del nervio preganglionar. La tubocurarina (TC) es un antagonista colinérgico que reduce la amplitud del potencial postsináptico excitador (ppse). En el registro [**C**] apenas consigue desencadenar el potencial de acción y en [**D**] ha descendido por debajo del umbral. Tras un bloqueo completo, la estimulación antidrómica (que no se muestra) sigue generando un potencial de acción (compárese con el bloqueo por despolarización; v. fig. 13.4). *(Tomado de Blackman JG et al. 1969 J Physiol 201, 723.)*

BLOQUEO POR DESPOLARIZACIÓN

▼El bloqueo por despolarización tiene lugar en las sinapsis colinérgicas cuando algún agonista nicotínico activa persistentemente los receptores nicotínicos excitadores, y es consecuencia de un descenso de la excitabilidad eléctrica de la célula postsináptica. Este fenómeno se explica en la figura 13.4. Al aplicar nicotina a un ganglio simpático, se activan los nAChR y la célula se despolariza, induciendo inicialmente la descarga de un potencial de acción. Después de algunos segundos, esta descarga cesa y se bloquea la transmisión. Debido a la pérdida de la excitabilidad eléctrica en ese momento, los estímulos antidrómicos tampoco consiguen generar un potencial de acción. La razón principal de la pérdida de excitabilidad eléctrica durante un período de despolarización mantenida es la inactivación (es decir, la refractariedad) de los canales de sodio sensibles al voltaje (v. capítulo 4), que dejan de abrirse en respuesta a un estímulo despolarizante de corta duración.

En el experimento de la figura 13.4 se observa también un segundo tipo de efecto. Después de que la nicotina ha actuado durante algunos minutos, la célula se repolariza parcialmente y recupera su

Transmisión colinérgica

- Síntesis de acetilcolina (ACh):
  - Se necesita colina, que entra en la neurona por medio de transportador específico.
  - La colina es acetilada para formar ACh por la colina acetiltransferasa, una enzima citosólica que se encuentra solo en las neuronas colinérgicas. La acetilcoenzima A es la fuente de los grupos acetilo.
- La ACh se almacena en vesículas sinápticas a concentraciones elevadas mediante un transportador.
- La ACh se libera por exocitosis mediada por Ca^{2+}. En la unión neuromuscular (UNM), un impulso nervioso presináptico libera 100-500 vesículas.
- En la UNM, la ACh actúa sobre los receptores nicotínicos abriendo los canales catiónicos y produciendo una despolarización rápida (potencial de placa motora) que normalmente desencadena un potencial de acción en la fibra muscular. La transmisión en otras sinapsis colinérgicas «rápidas» (p. ej., ganglionares) es muy parecida.
- En las sinapsis colinérgicas «rápidas», la ACh es hidrolizada por la acetilcolinesterasa en aproximadamente 1 ms; así un potencial de acción presináptico genera solo un potencial de acción postsináptico.
- La transmisión mediada por los receptores muscarínicos es mucho más lenta y las estructuras sinápticas están peor definidas. En la mayoría de los casos, la ACh funciona como un modulador más que como un transmisor directo.
- Principales mecanismos de bloqueo farmacológico: inhibición de la captación de colina, inhibición de la liberación de ACh, bloqueo de los receptores postsinápticos o los canales iónicos, despolarización postsináptica persistente.

excitabilidad eléctrica; a pesar de ello, la transmisión sigue bloqueada. Este tipo de *bloqueo no despolarizante* secundario también se aprecia en la unión neuromuscular si se administran dosis repetidas del fármaco despolarizante **suxametonio**[2] (v. más adelante). Parece que el principal responsable del bloqueo secundario (conocido clínicamente como *bloqueo de fase II*) es la desensibilización de los receptores (v. capítulo 2). Esto hace que disminuya la acción despolarizante del fármaco bloqueante, pero la transmisión sigue bloqueada debido a que los receptores están desensibilizados para la ACh.

EFECTOS DE LOS FÁRMACOS SOBRE LA TRANSMISIÓN COLINÉRGICA

Como se puede ver en la figura 13.2, los fármacos pueden influir en la transmisión colinérgica actuando como agonistas o antagonistas sobre los receptores colinérgicos postsinápticos (v. tablas 13.1 y 13.2) o alterando la liberación o la destrucción de la ACh endógena.

En lo que queda de este capítulo se describen los siguientes grupos de fármacos, subdivididos en función de su lugar de acción:

- Agonistas muscarínicos.
- Antagonistas muscarínicos.
- Estimulantes ganglionares.
- Bloqueantes ganglionares.
- Bloqueantes neuromusculares.
- Anticolinesterásicos y otros fármacos que potencian la transmisión colinérgica.

[2]En EE. UU. se conoce como **succinilcolina.**

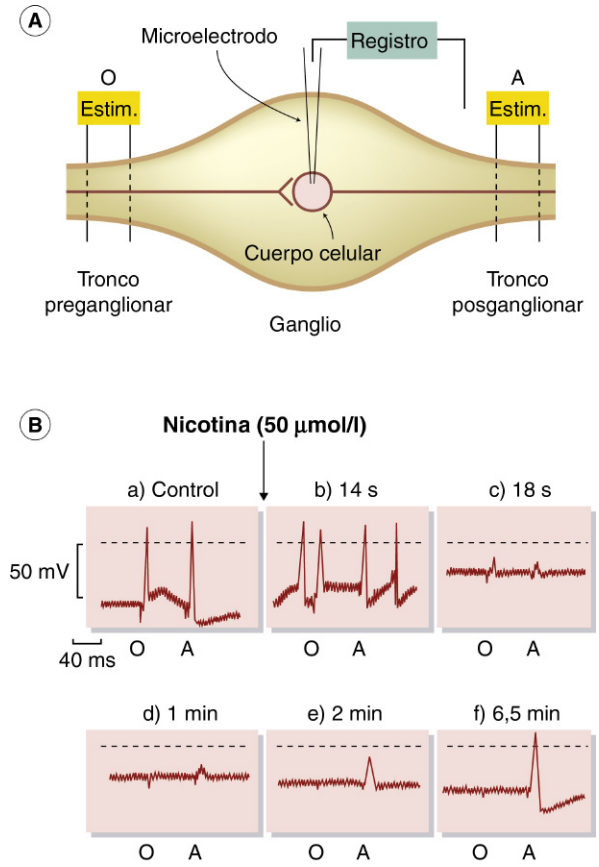


Fig. 13.4 Bloqueo por despolarización de la transmisión ganglionar por la nicotina. [**A**] Sistema empleado para el registro intracelular en las células ganglionares simpáticas de rana; se observa la localización de los electrodos de estimulación (Estim.) ortodrómica (O) y antidrómica (A). La estimulación en O excita la célula a través de las sinapsis colinérgicas, mientras que la estimulación en A lo hace mediante la propagación del potencial de acción. [**B**] Efecto de la nicotina: (a) Registros de control. El potencial de membrana es de –55 mV (línea discontinua = 0 mV) y la célula responde a O y A. (b) Poco después de añadir la nicotina, la célula está ligeramente despolarizada y demuestra actividad espontánea, pero sigue respondiendo a O y A. (c y d) La célula se ha despolarizado aún más, a –25 mV, y produce solo un vestigio de potencial de acción. La ausencia de respuesta ante A demuestra que no se puede excitar eléctricamente. (e y f) Si persiste la presencia de la nicotina, la célula se repolariza y recupera su capacidad de respuesta ante A, pero sigue sin responder a O debido a que los receptores colinérgicos están desensibilizados por la nicotina. *(Tomado de Ginsborg BL, Guerrero S 1964 J Physiol 172, 189.)*

FÁRMACOS QUE ACTÚAN EN LOS RECEPTORES MUSCARÍNICOS

AGONISTAS MUSCARÍNICOS

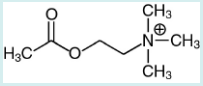
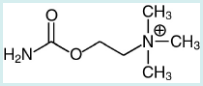
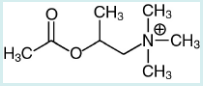
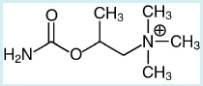
Relación estructura-actividad

Los agonistas muscarínicos suelen recibir el nombre de *parasimpaticomiméticos* ya que los efectos principales que producen en un animal se parecen a los inducidos por la estimulación parasimpática. En la tabla 13.3 se indica la estructura de la acetilcolina y de los ésteres de colina relacionados. Estos actúan como agonistas en los mAChR y nAChR, pero con mayor potencia sobre los primeros (v. fig. 13.1). Actualmente solo tienen aplicación clínica el **betanecol,** la **pilocarpina** y la **cevimelina.**

Las características fundamentales de la molécula de ACh con importancia para su actividad son el grupo amonio

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 13.3 Agonistas muscarínicos

Fármaco	Estructura	Especificidad por los receptores		Hidrólisis por la acetilcolinesterasa	Aplicaciones clínicas
		Muscarínicos	*Nicotínicos*		
Acetilcolina		+++	+++	+++	Ninguna
Carbacol		++	+++	–	Ninguna
Metacolina		+++	+	++	Ninguna
Betanecol		+++	–	–	Tratamiento de hipotonía vesical y gastrointestinal[a]
Muscarina		+++	–	–	Ninguna[b]
Pilocarpina		++	–	–	Glaucoma
Oxotremorina		++	–	–	Ninguna
Cevimelina		++[c]	–	–	Síndrome de Sjögren (para aumentar la secreción salival y lagrimal)

[a]Es necesario asegurarse antes de que el cuello vesical no está obstruido.
[b]Causa de intoxicación por setas.
[c]Selectiva para receptores M_3.

cuaternario, de carga positiva, y el grupo estérico, que tiene carga negativa parcial y puede ser hidrolizado rápidamente por la colinesterasa. Las variaciones en la estructura estérica de la colina (v. tabla 13.3) reducen la sensibilidad del compuesto a la hidrólisis producida por la colinesterasa y modifican la actividad relativa sobre los receptores muscarínicos y nicotínicos.

El **carbacol** y la **metacolina** tienen aplicaciones experimentales. El betanecol es un híbrido de estas dos moléculas, resistente a la hidrólisis y selectivo para los receptores muscarínicos; en ocasiones se usa en la clínica (v. cuadro clínico «Aplicaciones clínicas de los agonistas muscarínicos y los fármacos relacionados», más adelante). La pilocarpina es un agonista parcial y estimula selectivamente las glándulas sudoríparas, salivales, lagrimales y bronquiales y contrae el músculo liso del iris (v. más adelante), pero tiene efectos poco pronunciados sobre el músculo liso gastrointestinal y el corazón.

Efectos de los agonistas muscarínicos

Es fácil comprender los principales efectos de los agonistas muscarínicos en relación con las funciones del sistema nervioso parasimpático.

Efectos cardiovasculares. Podemos encontrar reducción de la frecuencia cardíaca y disminución del gasto cardíaco; este último debido a la bradicardia y al descenso de la fuerza de contracción de las aurículas (los ventrículos tienen una inervación parasimpática muy escasa y son poco sensibles a los agonistas muscarínicos). También se produce una vasodilatación generalizada (mediada por el óxido nítrico, NO; v. capítulo 20) que, junto con el descenso del gasto cardíaco, hace que la presión arterial caiga notablemente (v. fig. 13.1). En el capítulo 21 se analiza el mecanismo de acción de los agonistas muscarínicos sobre el corazón (v. fig. 21.7).

Músculo liso. Por lo general, el músculo liso se *contrae* en respuesta directa a los agonistas muscarínicos, a diferencia del efecto indirecto mediado por el NO sobre el músculo liso vascular. Aumenta la actividad peristáltica del tubo digestivo, lo que puede provocar un dolor cólico, y también se contrae el músculo liso vesical y bronquial.

Sudoración, lagrimeo, salivación y secreción bronquial. Todo esto es consecuencia de la estimulación de las glándulas exocrinas. El efecto combinado de la secreción y la constricción bronquiales puede dificultar la respiración.

Efectos sobre el ojo. Estos efectos tienen una importancia clínica. Los nervios parasimpáticos del ojo inervan el músculo constrictor de la pupila, que rodea el iris, y el músculo ciliar, que modifica la curvatura del cristalino (fig. 13.5). La contracción del músculo ciliar en respuesta a la activación de los receptores muscarínicos tracciona del cuerpo ciliar hacia delante y hacia adentro, lo que relaja la tensión sobre el ligamento suspensorio del cristalino y permite que este aumente su prominencia y reduzca su distancia focal. Por consiguiente, este reflejo parasimpático es imprescindible para poder acomodar el ojo para la visión cercana. El constrictor de la pupila es importante para adaptar la pupila en respuesta a los cambios en la intensidad de la luz y también para regular la presión intraocular. Las células del epitelio que reviste el cuerpo ciliar secretan de una manera lenta y continua el humor acuoso, que drena por el *conducto de Schlemm* (v. fig. 13.5), que rodea el ojo cerca del borde externo del iris. Normalmente, la presión intraocular es 10-15 mmHg superior a la atmosférica, lo que mantiene el ojo ligeramente dilatado. Un aumento anormal de la presión intraocular (que provoca el trastorno patológico llamado *glaucoma*) puede dañar el ojo y es una de las causas evitables de ceguera más frecuentes. En el glaucoma

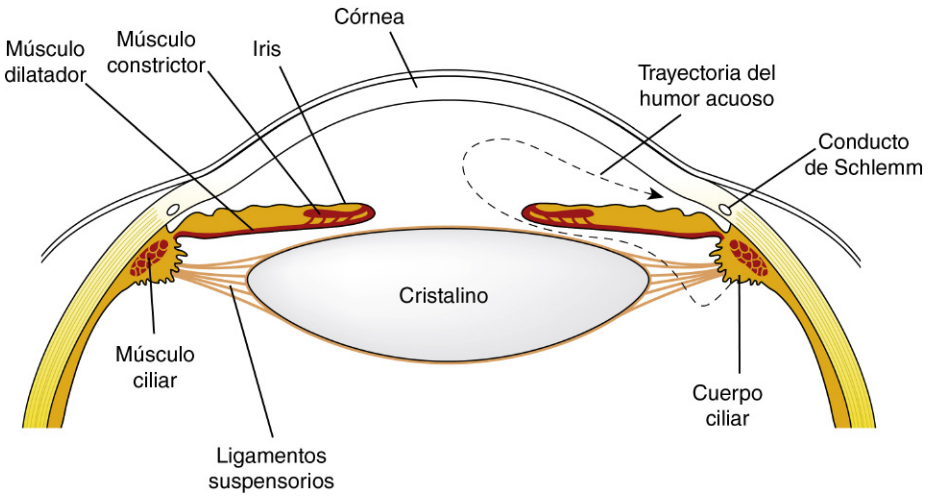


Fig. 13.5 Cámara anterior del ojo; se aprecia la trayectoria de la secreción y el drenaje del humor acuoso.

Tabla 13.4 Fármacos que reducen la presión intraocular

Fármaco[a]	Mecanismo	Observaciones	Véase capítulo
Timolol, carteolol	Antagonista β-adrenérgico	Administrado en colirio, pero también puede originar efectos secundarios sistémicos: bradicardia, broncoconstricción	14
Acetazolamida, dorzolamida	Inhibidor de la anhidrasa carbónica	Acetazolamida se administra por vía sistémica Sus efectos secundarios son diuresis, pérdida de apetito, hormigueos, neutropenia Dorzolamida se emplea en colirio Sus efectos secundarios comprenden sabor amargo y sensación de quemazón	29
Clonidina, apraclonidina	Agonista de receptores α_2	Usado en colirio	14
Latanoprost	Análogo de prostaglandinas	Puede producir pigmentación ocular	17
Pilocarpina	Agonista muscarínico	Usado en colirio	Este capítulo
Ecotiopato	Anticolinesterásico	Usado en colirio Puede producir espasmo muscular y efectos sistémicos	Este capítulo

[a]En **negrita** se indican los fármacos más importantes.

agudo, el drenaje del humor acuoso se interrumpe cuando la pupila se dilata debido a que el tejido del iris se pliega y cierra el ángulo de drenaje, incrementando la presión intraocular. En tales circunstancias, la activación del músculo constrictor de la pupila con agonistas muscarínicos reduce la presión intraocular, aunque en un individuo normal apenas produce efectos. El aumento de la tensión del músculo ciliar que originan estos fármacos puede mejorar también el drenaje mediante una realineación de las trabéculas conjuntivas por las que atraviesa el conducto de Schlemm. Los fármacos utilizados para el tratamiento del glaucoma se resumen en la tabla 13.4.

Además de estos efectos periféricos, los agonistas muscarínicos que pueden atravesar la barrera hematoencefálica ejercen efectos centrales llamativos, debido sobre todo a la activación de los receptores M_1 del cerebro: temblores, hipotermia y aumento de la actividad locomotora, así como una mejoría de la capacidad cognitiva (v. capítulo 40).

Aplicaciones clínicas

En la actualidad, son pocos los usos importantes de los agonistas muscarínicos (si bien existen esperanzas de que los nuevos agentes, más selectivos, puedan resultar aplicables a diversos trastornos del SNC). Los usos clínicos actuales se resumen en el cuadro clínico «Aplicaciones clínicas de los agonistas muscarínicos y los fármacos relacionados», más adelante.

ANTAGONISTAS MUSCARÍNICOS

Los antagonistas de los receptores muscarínicos (*fármacos parasimpaticolíticos;* tabla 13.5) son antagonistas competitivos y suelen contener en su estructura química grupos estéricos y básicos en la misma proporción que la ACh, pero poseen un grupo aromático voluminoso en lugar del grupo acetilo. La **atropina** y la **hioscina** (también llamada **escopolamina**), dos compuestos naturales, son alcaloides de plantas solanáceas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 13.5 Antagonistas muscarínicos[a]

Compuesto	Propiedades farmacológicas	Observaciones
Atropina	Antagonista no selectivo Buena absorción oral Estimulante del SNC	Alcaloide de la belladona Principales efectos secundarios: retención urinaria, xerostomía, visión borrosa Dicicloverina (diciclomina) es parecida y se usa fundamentalmente como espasmolítico
Hioscina	Parecidas a las de atropina Depresor del SNC	Alcaloide del estramonio (también llamada escopolamina) Produce sedación; otros efectos secundarios como atropina
Butilbromuro de hioscina	Parecidas a las de la atropina, pero se absorbe mal y carece de efectos sobre el SNC Importante actividad como bloqueante ganglionar	Derivado de amonio cuaternario Fármacos similares: metonitrato de atropina, propantelina
Tiotropio	Parecidas a las de metonitrato de atropina No inhibe la limpieza mucociliar de los bronquios	Compuesto de amonio cuaternario Similar al ipratropio
Tropicamida	Parecidas a las de atropina Puede elevar la presión intraocular	–
Ciclopentolato	Parecidas a las de tropicamida	–
Darifenacina	Selectiva para receptores M_3	Menor número de efectos secundarios

Otros antagonistas muscarínicos no selectivos de uso clínico, con acciones y efectos secundarios muy similares, son oxibutinina, tolterodina, fesoterodina, solifenacina y trospio, lo que constituye un ejemplo de la política de «yo-también» de las compañías farmacéuticas.

[a]Véanse estructuras químicas en Brunton L et al. 2006 Goodman and Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th edn. McGraw-Hill, New York.

Aplicaciones clínicas de los agonistas muscarínicos y los fármacos relacionados



- Los colirios de **pilocarpina** producen contracción de las pupilas (miosis) y se han empleado en el tratamiento del glaucoma (aumento de la presión intraocular).
- La **pilocarpina** o la **cevimelina,** un agonista M_3 selectivo, pueden utilizarse para aumentar la salivación y la secreción lagrimal en pacientes con boca u ojos secos (p. ej., después de someterse a radioterapia o en pacientes con lesiones autoinmunitarias de las glándulas salivales o lagrimales, como en el síndrome de Sjögren).
- El **betanecol** o la **distigmina** (un inhibidor de la colinesterasa) se usan en la actualidad de manera ocasional como laxantes o para estimular el vaciamiento vesical).

La belladona *(Atropa belladonna)* contiene fundamentalmente atropina, mientras que el estramonio *(Datura stramonium)* contiene sobre todo hioscina. Ambas son compuestos de amonio terciario bastante liposolubles que se absorben fácilmente en el intestino o el saco conjuntival y, lo que es más importante, atraviesan la barrera hematoencefálica. Los compuestos de amonio cuaternario, como el **butilbromuro de hioscina** y la **propantelina,** ejercen efectos periféricos muy similares a los de la atropina pero, debido a su exclusión cerebral, carecen de actividad central. El **ipratropio** es otro compuesto de amonio cuaternario que se usa por inhalación como broncodilatador. El **ciclopentolato** y la **tropicamida** son aminas terciarias desarrolladas para uso oftálmico y administradas en forma de colirio.

La **oxibutinina,** la **tolterodina** y la **darifenacina** (selectivo para M_3) son fármacos nuevos que actúan sobre la vejiga para inhibir la micción y se utilizan para tratar la incontinencia urinaria. Todos producen efectos adversos característicos de los antagonistas muscarínicos, como xerostomía, estreñimiento y visión borrosa, si bien su intensidad es menor que la asociada a los fármacos anteriores.

Efectos de los antagonistas muscarínicos

Todos los antagonistas muscarínicos provocan básicamente unos efectos periféricos parecidos, aunque algunos muestran una selectividad relativa (p. ej., por el corazón o la vejiga), lo que refleja la heterogeneidad de los mAChR.

Los efectos más destacados de la atropina son:

Inhibición de las secreciones. Dosis muy pequeñas de atropina inhiben las glándulas salivales, lagrimales, bronquiales y sudoríparas, lo que origina una sequedad de boca y piel muy molesta. La atropina solo reduce ligeramente la secreción gástrica; inhibe la limpieza mucociliar en los bronquios y, debido a ello, las secreciones residuales tienden a acumularse en los pulmones. El ipratropio carece de este efecto.

Efectos sobre la frecuencia cardíaca. La atropina produce taquicardia mediante un bloqueo de los receptores muscarínicos cardíacos. La taquicardia es moderada: hasta 80-90 latidos/min en las personas. Esto se debe a que no aparece ningún efecto sobre el sistema simpático, solo una inhibición del tono parasimpático tónico. La taquicardia es más notable en personas jóvenes, en las que es más alto el tono vagal en reposo; es un hallazgo infrecuente en los ancianos. En dosis muy bajas, la atropina induce una bradicardia paradójica, posiblemente debido a una acción central. La presión arterial y la respuesta del corazón al ejercicio no se ven afectadas.

Efectos sobre el ojo. La administración de atropina dilata la pupila *(midriasis),* que deja de responder a la luz. La relajación del músculo ciliar paraliza la acomodación *(cicloplejía),*

dificultando la visión cercana. La presión intraocular puede aumentar, y aunque esto no tiene importancia en los individuos normales, puede resultar peligroso en los pacientes con glaucoma de ángulo estrecho.

Efectos sobre el tubo digestivo. La atropina inhibe la motilidad gastrointestinal, aunque para conseguirlo se precisan dosis superiores a las empleadas para lograr los otros efectos mencionados, y la inhibición es incompleta. Esto se debe a que, para el funcionamiento normal del plexo mientérico, son importantes otros transmisores excitadores además de la ACh (v. capítulo 12). La atropina se emplea en procesos patológicos que cursan con un aumento de la motilidad gastrointestinal. Gracias a su selectividad por los receptores M_1, la pirencepina inhibe la secreción gástrica en dosis que no afectan a otros sistemas.

Efectos sobre otros tipos de músculo liso. La atropina relaja el músculo liso bronquial, biliar y de las vías urinarias. También evita la broncoconstricción refleja (p. ej., durante la anestesia), pero no modifica la broncoconstricción inducida por mediadores locales, como la histamina y los leucotrienos (p. ej., en el asma; capítulo 28). Solo afecta ligeramente al músculo liso biliar y de las vías urinarias, debido probablemente a que en estos órganos son importantes otros transmisores además de la ACh (v. capítulo 12); no obstante, la atropina y otros fármacos similares suelen precipitar una retención urinaria en los ancianos con hipertrofia prostática. Los antagonistas muscarínicos reducen la incontinencia debida a hiperactividad vesical.

Efectos sobre el SNC. La atropina ejerce fundamentalmente efectos excitadores sobre el SNC. En dosis bajas provoca agitación y desorientación. En caso de intoxicación por atropina, que afecta sobre todo a niños pequeños que ingieren bayas de belladona, se observa una agitación y una irritabilidad muy pronunciadas que dan lugar a hiperactividad y a una hipertermia considerable, acentuada por la falta de sudoración. Estos efectos centrales se deben a un bloqueo de los mAChR y se contrarrestan con anticolinesterásicos, como la **fisostigmina,** usados en el tratamiento de la intoxicación por atropina. La hioscina en dosis bajas produce una sedación notable, pero tiene efectos parecidos en dosis elevadas. Esta última también ejerce un efecto antiemético muy útil y se emplea para evitar la cinetosis. Los antagonistas muscarínicos afectan también al sistema extrapiramidal, reduciendo los movimientos involuntarios y la rigidez de los pacientes con enfermedad de Parkinson (capítulo 40), y contrarrestando los efectos secundarios extrapiramidales de muchos antipsicóticos (capítulo 46).

Aplicaciones clínicas

Las principales aplicaciones de los antagonistas muscarínicos se resumen en el cuadro clínico «Aplicaciones clínicas de los antagonistas muscarínicos», más adelante.

Fármacos que actúan sobre los receptores muscarínicos

Agonistas muscarínicos

- Compuestos más destacados: **acetilcolina, carbacol, metacolina, muscarina** y **pilocarpina.** Varían en su selectividad muscarínica/nicotínica y en su sensibilidad a la colinesterasa.
- Sus efectos principales son: bradicardia y vasodilatación (dependiente del endotelio), que dan lugar a hipotensión arterial; contracción del músculo liso visceral (intestino, vejiga, bronquios, etc.); secreciones exocrinas; constricción pupilar y contracción del músculo ciliar, que inducen un descenso de la presión intraocular.
- Su principal aplicación es el tratamiento del glaucoma (en especial, **pilocarpina**).
- La mayor parte de los agonistas posee una escasa selectividad por los subtipos de receptores, aunque se están desarrollando otros compuestos más selectivos.

Antagonistas muscarínicos

- Compuestos más destacados: **atropina, hioscina, ipratropio** y **pirencepina**.
- Sus efectos principales son: inhibición de secreciones; taquicardia; dilatación pupilar y parálisis de la acomodación; relajación del músculo liso (intestino, bronquios, vías biliares, vejiga); inhibición de la secreción de ácido gástrico (especialmente, **pirencepina**); efectos sobre el SNC (fundamentalmente excitación con **atropina**; depresión, incluida amnesia, con **hioscina**). También efecto antiemético y antiparkinsoniano.

FÁRMACOS QUE ACTÚAN EN LOS GANGLIOS AUTÓNOMOS

ESTIMULANTES GANGLIONARES

La mayoría de los agonistas de los nAChR actúan sobre receptores nACh neuronales (ganglionares y del SNC) o en receptores de músculo estriado (placa terminal motora), pero no sobre ambos, con la excepción de la nicotina y la ACh (tabla 13.6).

La **nicotina** y la **lobelina** son aminas terciarias que se encuentran en las hojas del tabaco y la lobelia, respectivamente. La nicotina pertenece a la tradición farmacológica, ya que fue la sustancia que usó Langley en la punta de un pincel para estimular las fibras musculares al aplicarla en la región de la placa motora, un experimento que le sirvió para postular en 1905 la existencia de una «sustancia receptiva» en la superficie de las fibras (capítulo 12). La **epibatidina,** que se halla en la piel de ranas venenosas, es un potente agonista nicotínico selectivo para los receptores ganglionares y del SNC. De forma inesperada, se detectó que tenía un potente efecto analgésico (v. capítulo 42), aunque sus efectos secundarios sobre el sistema nervioso autónomo descartaron su uso clínico. La **vareniclina,** un agonista relativamente selectivo para los receptores del SNC, se emplea (como la propia nicotina) para el tratamiento de la adicción a la nicotina (v. capítulo 49). Excepto en tales aplicaciones, estos fármacos se usan solamente como herramientas en experimentación.

Inducen respuestas periféricas complejas acompañadas de una estimulación generalizada de los ganglios autónomos. Los que empiezan a fumar conocen perfectamente los efectos de la nicotina sobre el tubo digestivo y las glándulas sudoríparas (v. capítulo 49), aunque normalmente son insuficientes para disuadirles eficazmente.

BLOQUEANTES GANGLIONARES

Los bloqueantes ganglionares se usan experimentalmente para estudiar las funciones del sistema nervioso autónomo, pero su uso clínico ha quedado obsoleto. El bloqueo ganglionar puede producirse por varios mecanismos:

- Por interferencia en la liberación de ACh, como, por ejemplo, en la unión neuromuscular (capítulo 12).
- Por despolarización prolongada. La nicotina (v. fig. 13.4) puede bloquear de este modo los ganglios tras la estimulación inicial, lo mismo que hace la ACh si se inhibe la colinesterasa, de manera que pueda provocar un efecto continuado sobre la membrana postsináptica.
- Por interferencia en la acción postsináptica de la ACh. Los pocos bloqueantes ganglionares de importancia

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 13.6 Agonistas y antagonistas de los receptores nicotínicos

Fármacos	Lugar principal	Tipo de acción	Observaciones
Agonistas			
Nicotina	Ganglios autónomos SNC	Estimulación y después bloqueo Estimulación	Véase capítulo 49
Lobelina	Ganglios autónomos Terminaciones nerviosas sensitivas	Estimulación Estimulación	–
Epibatidina	Ganglios autónomos, SNC	Estimulación	Aislada a partir de la piel de una rana Muy potente Sin aplicaciones clínicas
Vareniclina	SNC, ganglios autónomos	Estimulación	Usada en la adicción a la nicotina (v. capítulo 49)
Suxametonio	Unión neuromuscular	Bloqueo por despolarización	Se utiliza clínicamente como relajante muscular
Decametonio	Unión neuromuscular	Bloqueo por despolarización	Sin aplicaciones clínicas
Antagonistas			
Hexametonio	Ganglios autónomos	Bloqueo de transmisión	Sin aplicaciones clínicas
Trimetafán	Ganglios autónomos	Bloqueo de transmisión	Hipotensión en cirugía (apenas se usa)
Tubocurarina	Unión neuromuscular	Bloqueo de transmisión	Actualmente apenas se usa
Pancuronio Atracurio Vecuronio	Unión neuromuscular	Bloqueo de transmisión	Muy empleados como relajantes musculares en anestesia

Aplicaciones clínicas de los antagonistas muscarínicos



Cardiovasculares
- Tratamiento de la bradicardia sinusal (p. ej., tras un infarto de miocardio; v. capítulo 21): por ejemplo, **atropina.**

Oftálmicas
- Para dilatar la pupila: por ejemplo, colirio de **tropicamida** o **ciclopentolato.**

Neurológicas
- Prevención de la cinetosis: por ejemplo, **hioscina** (oral o transdérmica).
- Parkinsonismo (v. capítulo 40), especialmente para contrarrestar los trastornos del movimiento provocados por los antipsicóticos (v. capítulo 46): por ejemplo, **benzohexol, benzotropina.**

Respiratorias
- Asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (v. capítulo 28): **ipratropio** o **tiotropio** por inhalación.

Premedicación anestésica
- Para inhibir las secreciones: por ejemplo, **atropina, hioscina** (los anestésicos actuales son relativamente poco irritantes; v. capítulo 41, y su uso no tiene tanta importancia actualmente).

Digestivas
- Para facilitar la endoscopia y la radiología gastrointestinal mediante la relajación del músculo liso digestivo (efecto espasmolítico; v. capítulo 30): por ejemplo, **hioscina.**
- Como espasmolítico en el síndrome del intestino irritable o la diverticulosis del colon: por ejemplo, **diciclоverina (diciclomina).**

práctica bloquean los receptores nicotínicos neuronales o los canales iónicos asociados.

▼Hace 65 años, Paton y Zaimis investigaron una serie de compuestos bicuaternarios lineales. Los compuestos con cinco o seis átomos de carbono (**hexametonio,** que ya no se usa en la práctica clínica, pero es famoso por ser el primer antihipertensivo eficaz) en la cadena metilénica que une los dos grupos cuaternarios producían un bloqueo ganglionar.[3]

Efectos de los bloqueantes ganglionares

Los bloqueantes ganglionares ejercen efectos numerosos y complejos, como cabría esperar, ya que bloquean indiscriminadamente ambas divisiones del sistema nervioso autónomo. Imposible mejorar la descripción de Paton del «hombre de hexametonio»:

▼Es una persona de complexión rubicunda, excepto cuando tiene que hacer cola durante mucho tiempo; entonces puede palidecer y desmayarse. Su apretón de manos es cálido y seco. Es un compañero plácido y relajado; por ejemplo, puede reír pero no llorar, ya que no le brotan las lágrimas. Le puede contar cualquier cosa que no se ruboriza y las circunstancias más desagradables no consiguen hacerle palidecer. Sus cuellos y calcetines permanecen muy limpios e inodoros. Usa corsé y, si se lo encuentra, puede mostrarse bastante inquieto (el corsé comprime su reserva vascular esplácnica y la inquietud se debe a que intenta mantener el retorno venoso desde las piernas). No le gusta hablar mucho a menos que tenga algo a mano para humedecerse la boca y la garganta secas. Sufre hipermetropía y se ciega fácilmente con la luz brillante. El eritema ocular puede sugerir que tiene hábitos nocturnos y, de hecho, se le va bastante la cabeza. Sin embargo, siempre se comporta como un caballero y nunca eructa ni hipa. Tiende a resfriarse y se abriga bien. Sin embargo, goza de buena salud; no tiene sabañones y no sufre ninguna de esas enfermedades de la civilización moderna, como hipertensión arterial y úlcera péptica. Es delgado porque su apetito es moderado; nunca siente las punzadas del hambre y su estómago nunca hace ruidos. Es bastante estreñido, razón por la que ingiere bastante parafina líquida. Cuando vaya

[3]Por su parecido estructural con la ACh, inicialmente se consideró que estos compuestos competían con la ACh por su sitio de unión. Sin embargo, actualmente sabemos que actúan principalmente bloqueando el canal iónico, y no sobre el propio receptor.

envejeciendo presentará retención urinaria e impotencia, pero no se tendrá que preocupar por la polaquiuria, el tenesmo y la estranguria (sensación intensamente dolorosa de tener que orinar junto con la incapacidad de hacerlo). No se sabe cómo terminará, pero, quizá, si no se cuida, comerá cada vez menos y se irá enfriando y hundiendo en un coma hipoglucémico asintomático, falleciendo tal como le espera al universo, por una especie de muerte por entropía.

(Tomado de Paton WDM 1954. The principles of ganglion block. Lectures on the scientific basis of medicine, vol. 2.)

En la práctica, el principal efecto es un descenso importante de la presión arterial, debido fundamentalmente a un bloqueo de los ganglios simpáticos, que induce vasodilatación arteriolar, y el bloqueo de los reflejos cardiovasculares. En concreto, disminuye la venoconstricción que surge normalmente cuando un individuo se levanta y que es necesaria para evitar que descienda bruscamente la presión venosa central (y por tanto, el gasto cardíaco). Por consiguiente, al levantarse se observa un descenso repentino del gasto cardíaco y la presión arterial *(hipotensión postural)* y el sujeto pierde el conocimiento. Asimismo, la vasodilatación de los vasos que irrigan el músculo esquelético durante el ejercicio suele acompañarse de una vasoconstricción en otras regiones (p. ej., la zona esplácnica) producida por la actividad simpática. Si se evita esta adaptación, disminuye la resistencia periférica global y también desciende la presión arterial *(hipotensión postejercicio)*.

Fármacos que actúan sobre los ganglios autónomos

Estimulantes ganglionares

- Incluyen **nicotina** y **dimetilfenilpiperacinio (DMPP)**.
- Estimulan los ganglios simpáticos y parasimpáticos, de modo que sus efectos son complejos: taquicardia e hipertensión arterial, efectos variables sobre la motilidad y las secreciones gastrointestinales, aumento de las secreciones bronquiales, salivales y sudoríparas. También producen efectos adicionales por estimulación de otras estructuras neuronales, incluidas las terminaciones sensitivas y noradrenérgicas.
- La estimulación ganglionar puede ir seguida de un bloqueo por despolarización.
- La **nicotina** ejerce además efectos importantes sobre el SNC.
- No tienen aplicaciones terapéuticas, con excepción de la **nicotina**, en el abandono del hábito tabáquico.

Bloqueantes ganglionares

- Incluyen **hexametonio** y **tubocurarina** (también **nicotina**; v. texto).
- Bloquean todos los ganglios autónomos y entéricos. Sus efectos más destacados son hipotensión y abolición de los reflejos cardiovasculares, inhibición de secreciones, parálisis gastrointestinal, problemas de micción.
- Clínicamente obsoletos.

BLOQUEANTES NEUROMUSCULARES

Algunos fármacos bloquean la transmisión neuromuscular mediante una acción presináptica que inhibe la síntesis o la liberación de ACh, o una acción postsináptica.

El bloqueo neuromuscular es un complemento de la anestesia (capítulo 40), cuando se emplea ventilación mecánica. Todos los fármacos que se utilizan con este fin interfieren en la actividad postsináptica bloqueando los receptores de ACh (o en algunos casos el canal iónico) o activando los receptores de ACh y, en consecuencia, induciendo una despolarización persistente de la placa motora. Excepto el **suxametonio** (v. más adelante), todos los fármacos de uso clínico en este ámbito son *agentes no despolarizantes*.

BLOQUEANTES NO DESPOLARIZANTES

En 1856, Claude Bernard demostró mediante un experimento muy famoso que el «curare» produce parálisis al bloquear la transmisión neuromuscular, y no por impedir la conducción nerviosa o la contractilidad muscular. El curare es una mezcla de alcaloides naturales que se encuentran en algunas plantas suramericanas que usan los indios suramericanos como veneno para sus flechas. El componente más importante es la **tubocurarina,** que ya casi no se usa en medicina clínica y ha sido sustituida por fármacos sintéticos con características ventajosas. Los más importantes son el **pancuronio,** el **vecuronio,** el **cisatracurio** y el **mivacurio** (tabla 13.7), que se diferencian fundamentalmente en la duración de su acción. Estas sustancias son todas ellas compuestos de amonio cuaternario, de modo que su absorción es mala (se administran por vía intravenosa) y, por lo general, se excretan eficazmente por el riñón. No atraviesan la placenta, dato importante para su uso en la anestesia obstétrica.

Mecanismo de acción

Los bloqueantes no despolarizantes actúan como antagonistas competitivos (v. capítulo 2) en los receptores colinérgicos de la placa motora y sus efectos se deben en gran medida a este mecanismo.

▼ Normalmente, un impulso nervioso libera una cantidad de ACh muy superior a la necesaria para provocar un potencial de acción en la fibra muscular. Por consiguiente, hay que bloquear el 70-80% de las zonas receptoras antes de lograr abolir realmente la transmisión. Una vez que se consigue, todavía es posible registrar un pequeño ppm en la fibra muscular, aunque su amplitud no llega a superar el umbral. En cada fibra muscular individual, la transmisión es de tipo «todo o nada», de manera que los diferentes grados de bloqueo representan una proporción variable de fibras musculares que dejan de responder. En estas condiciones, en las que la amplitud del ppm de todas las fibras se acerca al umbral (justo por encima en algunas, justo por debajo en otras), pequeñas variaciones en la cantidad de transmisor liberado o en la velocidad en que se destruye tendrán un efecto enorme en la proporción de fibras que se contraen; por consiguiente, el grado de bloqueo puede variar en función de diversas circunstancias fisiológicas (p. ej., la frecuencia de estimulación, la temperatura, la inhibición de la colinesterasa, etc.) que normalmente apenas influyen en la eficacia de la transmisión.

Los agentes bloqueantes no despolarizantes también bloquean los autorreceptores presinápticos facilitadores, por lo que inhiben la liberación de ACh durante la estimulación repetitiva de los nervios motores, dando lugar al fenómeno conocido como «fatiga tetánica», que a menudo es empleado por los anestesistas para controlar la recuperación postoperatoria de la transmisión neuromuscular.

Efectos de los bloqueantes no despolarizantes

Los efectos de los bloqueantes neuromusculares no despolarizantes obedecen fundamentalmente a la parálisis motora, aunque algunos de ellos producen además efectos neurovegetativos clínicamente significativos.

▼ Los primeros músculos afectados son los extrínsecos del ojo (lo que origina visión doble), a semejanza de la miastenia gravis, causada por autoanticuerpos dirigidos contra los nAChR (v. más adelante), y los pequeños de la cara, las extremidades y la faringe (lo que dificulta la deglución). Los músculos respiratorios son los últimos en afectarse y los primeros en recuperarse. En un experimento realizado en 1947 en el que se curarizó totalmente mientras estaba consciente a un voluntario heroico ventilado artificialmente se estableció este orden de progresión de la paralización y se comprobó que la consciencia y la percepción del dolor eran bastante normales incluso cuando la parálisis era absoluta.[4]

[4]El riesgo de que los pacientes se despierten paralizados durante la cirugía es una preocupación importante para los anestesistas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 13.7 Características de los bloqueantes neuromusculares[a]

Fármaco	Velocidad de inducción	Duración de la acción	Principales efectos secundarios	Observaciones
Tubocurarina	Lenta (>5 min)	Prolongada (1-2 h)	Hipotensión (bloqueo ganglionar más liberación de histamina) Broncoconstricción (liberación de histamina)	Alcaloide vegetal, poco usado actualmente Alcuronio es un derivado semisintético con propiedades parecidas pero con menos efectos secundarios
Pancuronio	Intermedia (2-3 min)	Prolongada	Ligera taquicardia Ausencia de hipotensión	El primer compuesto con base esteroidea Mejor perfil de efectos secundarios que la tubocurarina Muy usado Pipecuronio es parecido
Vecuronio	Intermedia	Intermedia (30-40 min)	Pocos efectos secundarios	Muy usado En ocasiones produce una parálisis prolongada, debido probablemente a un metabolito activo Rocuronio es parecido, con un comienzo de acción más rápido
Atracurio	Intermedia	Intermedia (<30 min)	Hipotensión pasajera (liberación de histamina)	Mecanismo de eliminación poco habitual (degradación química espontánea no enzimática en el plasma); la acidosis retrasa la degradación Muy usado Doxacurio es químicamente parecido, pero es estable en plasma y tiene una acción prolongada El cisatracurio es el isómero activo del atracurio, más potente, pero con menos liberación de histamina
Mivacurio	Rápida (~2 min)	Corta (~15 min)	Hipotensión pasajera (liberación de histamina)	Parecido químicamente al atracurio, pero inactivado rápidamente por la colinesterasa plasmática (por consiguiente, de acción más prolongada en pacientes con hepatopatía o deficiencia genética de colinesterasa [v. texto y capítulo 11])
Suxametonio	Rápida	Corta (~10 min)	Bradicardia (efecto agonista muscarínico) Arritmias cardíacas (aumento de la concentración plasmática de K^+; evitar en pacientes con quemaduras o traumatismos graves) Aumento de la presión intraocular (efecto agonista nicotínico sobre los músculos extraoculares) Dolor muscular postoperatorio	Actúa despolarizando la placa motora (efecto agonista nicotínico): el único fármaco de este tipo que sigue utilizándose La parálisis se precede de fasciculaciones musculares transitorias Acción breve debido a la hidrólisis por la colinesterasa plasmática (acción prolongada en pacientes con hepatopatía o deficiencia genética de colinesterasa) Se usa en intervenciones breves (p. ej., intubación traqueal, terapia electroconvulsiva) El rocuronio tiene una velocidad de acción y de recuperación similar con menos efectos adversos

[a]Véanse estructuras químicas en Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG, Goodman-Gilman A et al. 2001 Goodman and Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th edn. McGraw-Hill, New York.

Efectos adversos

El principal efecto secundario de la tubocurarina consiste en un descenso de la presión arterial, debido al bloqueo ganglionar y a la liberación de histamina por los mastocitos (v. capítulo 17), que puede inducir además broncoespasmo en individuos sensibles. Esto no guarda relación con los nAChR, si bien aparece igualmente con **atracurio** y **mivacurio** (así como con algunos fármacos sin relación, como la morfina; v. capítulo 42). Los demás bloqueantes no despolarizantes, especialmente el vecuronio, carecen de estos efectos adversos y provocan menos hipotensión. El **pancuronio** también bloquea los mAChR, sobre todo en el corazón, lo que produce taquicardia.

Aspectos farmacocinéticos

Los bloqueantes neuromusculares se emplean sobre todo en anestesia para producir relajación muscular. Se administran por vía intravenosa, pero se diferencian por sus velocidades de inducción y recuperación (fig. 13.6; v. tabla 13.7).

La mayoría de los no despolarizantes se metabolizan en el hígado o se excretan sin cambios por la orina; las excepciones son el **atracurio,** que se hidroliza espontáneamente en el plasma, y el **mivacurio,** que, al igual que el **suxametonio** (v. más adelante), es hidrolizado por la colinesterasa plasmática. La duración de su acción varía entre unos 15 min y 1-2 h (v. tabla 13.7); después, el paciente recupera la fuerza

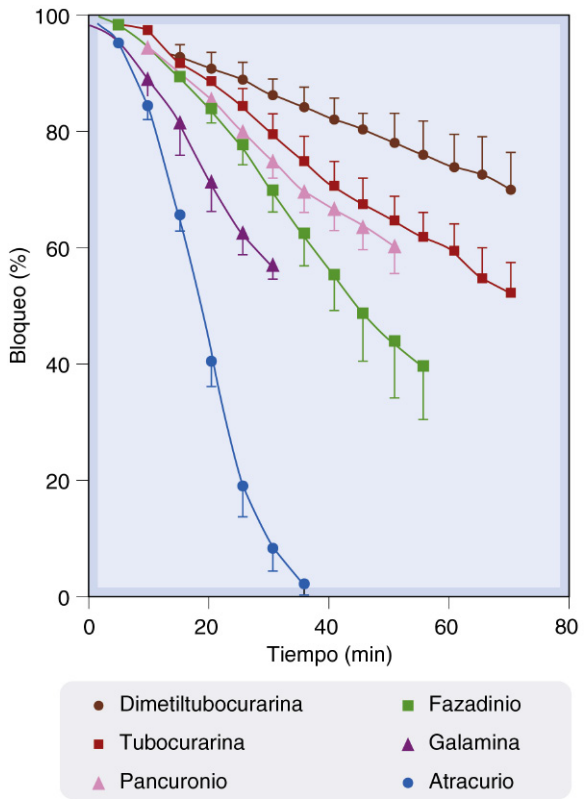


Fig. 13.6 Velocidad de recuperación tras la administración de diversos bloqueantes neuromusculares no despolarizantes en seres humanos. Los fármacos se administraron por vía intravenosa a pacientes sometidos a cirugía, en las dosis justas para bloquear al 100% la tensión tetánica del músculo aductor del pulgar estimulado indirectamente. Posteriormente se controló la recuperación de la tensión en función del tiempo. *(Tomado de Payne JP, Hughes R 1981 Br J Anaesth 53, 45.)*

necesaria para toser y respirar adecuadamente. La vía de eliminación es importante, ya que muchos pacientes que se someten a anestesia sufren disfunciones renales o hepáticas que, dependiendo del fármaco empleado, pueden potenciar o prolongar considerablemente la parálisis.

El atracurio fue diseñado para ser químicamente inestable a pH fisiológico (y que se dividiera en dos fragmentos inactivos por escisión de uno de los átomos de nitrógeno cuaternario), pero estable indefinidamente al conservarlo a pH ácido. Su efecto es de corta duración y no depende de las funciones hepática y renal. Sin embargo, debido a que su degradación depende tanto del pH, su acción se reduce considerablemente durante la alcalosis respiratoria inducida por la hiperventilación.

La recuperación postoperatoria de la fuerza muscular ha de ser rápida para reducir el riesgo de complicaciones. La **neostigmina,** inhibidor de la colinesterasa (tabla 13.8), se utiliza con frecuencia en el postoperatorio para revertir la acción de los fármacos no despolarizantes. La coadministración de atropina es necesaria para evitar efectos adversos parasimpaticomiméticos. Un enfoque alternativo (recientemente aprobado para revertir el bloqueo neuromuscular inducido por el **rocuronio** o el **vecuronio**) es el uso de **sugammadex,** una ciclodextrina sintética constituida por una molécula que se une selectivamente a los bloqueantes neuromusculares de estructura esteroidea, formando un complejo inactivo en el plasma. El complejo es excretado sin modificar por la orina. Se cree que el sugammadex puede producir una reversión más rápida del bloqueo y con menor incidencia de efectos adversos que la neostigmina.

BLOQUEANTES DESPOLARIZANTES

▼Paton y Zaimis descubrieron este grupo de bloqueantes neuromusculares al estudiar los efectos de los compuestos de amonio bicuaternario simétricos. Observaron que uno de ellos, el **decametonio,** producía parálisis sin un bloqueo ganglionar apreciable. Su actividad difería en algunos aspectos de la de los bloqueantes competitivos. En concreto, observaron que el decametonio originaba una descarga pasajera del músculo esquelético (fasciculación) antes de inducir el bloqueo, y al inyectarlo a polluelos provocaba un espasmo intenso de los extensores,[5] en lugar de una parálisis flácida. En 1951, B. D. Burns y Paton demostraron que actuaba como un agonista, dando lugar a una despolarización mantenida en la región de la placa motora de la fibra muscular, lo que inducía una pérdida de la excitabilidad eléctrica y acuñaron el término «bloqueo por despolarización». La fasciculación obedece a que la despolarización en curso de la placa motora provoca una descarga de potenciales de acción en la fibra muscular. Este fenómeno remite después de algunos segundos al perderse la excitabilidad eléctrica de la región de la placa motora de la fibra muscular. El propio decametonio se utilizó clínicamente, pero tiene el inconveniente de un efecto demasiado prolongado.

El suxametonio (v. tabla 13.7), el único bloqueante despolarizante usado actualmente, posee una estructura muy parecida a la del decametonio y ACh (formada por dos moléculas de ACh unidas por sus grupos acetilo), y actúa de forma parecida, pero su acción apenas dura unos minutos debido a que es hidrolizado rápidamente por la colinesterasa plasmática. Sin embargo, cuando se administra por vía intravenosa, su acción despolarizante se prolonga lo suficiente como para hacer que la región de la placa motora de las fibras musculares pierda su excitabilidad eléctrica. Por otro lado, la ACh liberada por el nervio alcanza la placa motora en descargas muy breves y es rápidamente hidrolizada *in situ*, de modo que nunca llega a producir una despolarización bastante prolongada (10 a 100 ms) para desencadenar un bloqueo. Sin embargo, si se inhibe la colinesterasa, es posible que la concentración de ACh circulante alcance el valor necesario para producir un bloqueo por despolarización.

Comparación de bloqueantes despolarizantes y no despolarizantes

▼Existen algunas diferencias en el patrón de bloqueo neuromuscular producido por los mecanismos despolarizante y no despolarizante:

- Los anticolinesterásicos contrarrestan eficazmente el bloqueo de los fármacos competitivos, no despolarizantes. Esto se debe a que la ACh liberada, a salvo de la hidrólisis, puede difundir a mayor distancia en la hendidura sináptica y acceder así a una zona más amplia de membrana postsináptica. De este modo, aumentan las posibilidades de que una molécula de ACh encuentre un receptor libre antes de ser hidrolizada. Parece que este efecto de difusión es más importante que una interacción verdaderamente competitiva entre la ACh y el fármaco competitivo, ya que es poco probable que pueda aparecer una disociación apreciable del antagonista durante el poco tiempo de presencia de la ACh. Por otro lado, los anticolinesterásicos no alteran el bloqueo por despolarización e incluso pueden potenciarlo (debido a la propia acción despolarizante de la ACh).
- Con los fármacos competitivos no surgen las fasciculaciones observadas con el suxametonio (v. tabla 13.7) como preludio de la parálisis. Parece existir una correlación entre el grado de fasciculación y la intensidad del dolor muscular postoperatorio comunicada tras el suxametonio.

[5]Las aves (y las ranas) poseen un tipo especial de músculo esquelético, poco frecuente en los mamíferos, que presenta muchas placas motoras dispersas por la superficie de cada fibra muscular. Los agonistas producen una despolarización difusa de esos músculos, lo que induce una contractura mantenida. En el músculo esquelético normal, que solo tiene una placa motora por fibra, la despolarización de esta placa motora es demasiado localizada para provocar una contractura por sí sola.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

- Los bloqueantes no despolarizantes potencian la *fatiga tetánica* (denominación empleada para describir la imposibilidad de mantener la tensión muscular durante un breve período de estimulación nerviosa a una frecuencia suficientemente alta para originar una tetania ininterrumpida) en comparación con el músculo normal. Esto se debe fundamentalmente al bloqueo de los nAChR presinápticos, que no aparece con el bloqueo por despolarización, lo que normalmente permite mantener la liberación de transmisor durante una tetania, y mantener, por tanto, la tensión muscular.

Efectos adversos y peligros del suxametonio

El suxametonio presenta diversos efectos adversos (v. tabla 13.7), y, sin embargo, aún se mantiene en uso debido a que la recuperación de la función neuromuscular una vez interrumpida su administración es más rápida que con bloqueantes no despolarizantes.

Bradicardia. Se puede prevenir con atropina y representa probablemente un efecto muscarínico directo.

Liberación de potasio. El aumento de la permeabilidad catiónica de las placas motoras produce una pérdida neta de K^+ muscular y, por consiguiente, un ligero incremento de la concentración plasmática de K^+. Esto carece de importancia en los individuos normales, pero puede ser importante en los pacientes con traumatismos, especialmente con quemaduras o lesiones que conllevan una desnervación muscular (fig. 13.7). Esto se debe a que la desnervación hace que los receptores colinérgicos se diseminen por regiones de la fibra muscular alejadas de las placas motoras (v. capítulo 12); como resultado, una superficie más amplia de la membrana se vuelve sensible al suxametonio. La hiperpotasemia resultante puede ser lo suficientemente intensa para ocasionar una arritmia ventricular e incluso una parada cardíaca.

Aumento de la presión intraocular. Se debe a la contractura de los músculos extraoculares que comprimen el globo ocular. Es muy importante evitar este efecto si el globo ocular ha sufrido alguna lesión.

Parálisis prolongada. El efecto del suxametonio administrado por vía intravenosa suele durar menos de 5 min debido a que el fármaco es hidrolizado por la colinesterasa plasmática. Su acción se prolonga con diversos factores que reducen la actividad de esta enzima:

- Variantes genéticas en las que la actividad de la colinesterasa plasmática está reducida (v. capítulo 11). Uno de cada 3.500 individuos presenta una deficiencia grave, que puede prolongar el efecto a 2 h o más. En contadas ocasiones, existe una ausencia absoluta de esta enzima y la parálisis dura varias horas. Los análisis bioquímicos de la actividad enzimática en el plasma y su sensibilidad a los inhibidores se usan clínicamente para diagnosticar este problema; es posible obtener el genotipo, pero la detección sistemática no resulta todavía práctica para prevenir este problema.
- Anticolinesterásicos. El uso de organofosforados para tratar el glaucoma (v. tabla 13.4) puede inhibir la colinesterasa plasmática y prolongar el efecto del suxametonio. También pueden generar este efecto los sustratos que compiten por la colinesterasa plasmática (p. ej., **procaína, propanidida**).
- Los neonatos pueden presentar una actividad reducida de la colinesterasa plasmática y experimentar una parálisis prolongada con suxametonio.

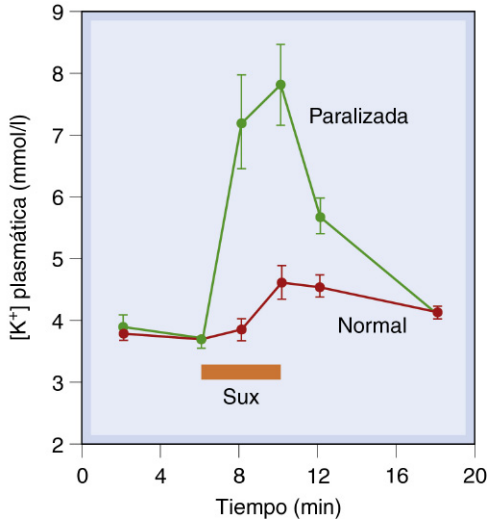


Fig. 13.7 Efecto de suxametonio (Sux) sobre las concentraciones plasmáticas de potasio en seres humanos. La sangre se extrajo de venas que drenaban extremidades paralizadas y no paralizadas de siete pacientes traumatizados y sometidos a cirugía. Las lesiones habían provocado una degeneración de los nervios motores y, por consiguiente, una hipersensibilización posdesnervación de los músculos afectados. *(Tomado de Tobey RE et al. 1972 Anaesthesiology 37, 322.)*

Hipertermia maligna. Es un trastorno hereditario poco frecuente que probablemente obedece a una mutación del canal de salida de Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico (el receptor de rianodina; v. capítulo 4), que provoca un espasmo muscular intenso y un aumento considerable de la temperatura corporal cuando se administran determinados fármacos (v. capítulo 11), entre los que el suxametonio es actualmente el que la desencadena con más frecuencia. Este trastorno conlleva una mortalidad elevada (aproximadamente del 65%) y se combate mediante la administración de **dantroleno,** un fármaco que inhibe la contracción muscular al evitar la salida de Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico.

FÁRMACOS DE ACCIÓN PRESINÁPTICA

FÁRMACOS QUE INHIBEN LA SÍNTESIS DE ACETILCOLINA

En la figura 13.2 se muestran los pasos de la síntesis de ACh en las terminaciones nerviosas presinápticas. Parece que el proceso que limita la velocidad de la síntesis es el transporte de colina al interior de la terminación nerviosa. El **hemicolinio** inhibe este transporte y, por tanto, la síntesis de ACh. Resulta de gran utilidad como herramienta en experimentación, pero carece de aplicaciones clínicas. Su efecto bloqueante aparece lentamente, conforme se van agotando las reservas existentes de ACh. El **vesamicol** bloquea el transporte de la ACh a las vesículas sinápticas y tiene un efecto parecido.

FÁRMACOS QUE INHIBEN LA LIBERACIÓN DE ACETILCOLINA

La liberación de ACh por un impulso nervioso implica la entrada de Ca^{2+} a la terminación nerviosa; el aumento de la $[Ca^{2+}]_i$ estimula la exocitosis e incrementa la liberación cuántica (v. fig. 13.2). Entre los productos que inhiben la entrada de Ca^{2+} destacan el Mg^{2+} y varios antibióticos aminoglucósidos (p. ej., **estreptomicina** y **neomicina;** v. capítulo 51), que pueden prolongar impredeciblemente la parálisis muscular cuando se usan en pacientes tratados con bloqueantes neuromusculares como fármacos auxiliares de la anestesia general.

Dos neurotoxinas potentes, la **toxina botulínica** y la **β-bungarotoxina,** inhiben específicamente la liberación de ACh. La toxina botulínica es una proteína sintetizada por el bacilo anaerobio *Clostridium botulinum,* un microorganismo que puede

Bloqueantes neuromusculares

- Sustancias que bloquean la captación de colina, como **hemicolinio** (no tiene aplicaciones clínicas).
- Sustancias que bloquean la liberación de acetilcolina: **antibióticos aminoglucósidos, toxina botulínica.**
- Fármacos usados para producir parálisis durante la anestesia:
  - Bloqueantes neuromusculares despolarizantes: **suxametonio,** de acción corta, usado en la inducción de la anestesia y en la intubación de las vías respiratorias.
  - Bloqueantes neuromusculares no despolarizantes: **tubocurarina, pancuronio, atracurio, vecuronio, mivacurio.** Actúan como antagonistas competitivos en los receptores nicotínicos de acetilcolina y se diferencian principalmente en la duración de su efecto; se emplean para mantener la relajación neuromuscular a lo largo de una operación que puede durar varias horas o en pacientes inconscientes en la unidad de cuidados intensivos.
- Características más destacadas de los bloqueantes despolarizantes y no despolarizantes:
  - El bloqueo no despolarizante se revierte con anticolinesterásicos; el bloqueo despolarizante, no.
  - Los fármacos esteroideos («curonios»; **rocuronio, vecuronio**) son revertidos por **sugammadex.**
  - El bloqueo despolarizante origina fasciculaciones iniciales y a menudo dolor muscular postoperatorio.
  - El **suxametonio** es hidrolizado por la colinesterasa plasmática y normalmente tiene un efecto muy breve, aunque puede provocar una parálisis prolongada en un pequeño grupo de individuos con deficiencia congénita de colinesterasa.
- Efectos secundarios más importantes: los primeros derivados del curare causaban bloqueo ganglionar, liberación histamínica y, por consiguiente, hipotensión y broncoconstricción; los nuevos bloqueantes no despolarizantes presentan menos efectos secundarios; el **suxametonio** puede dar lugar a bradicardia, arritmias cardíacas por liberación de K^+ (especialmente en pacientes quemados o traumatizados), aumento de la presión intraocular e hipertermia maligna (poco frecuente).

multiplicarse en las conservas de alimentos y desencadenar el botulismo, una intoxicación alimentaria muy grave.[6]

▼La toxina botulínica tiene una potencia extraordinaria: la dosis letal mínima para el ratón es inferior a 10^{-12} g, solo unos pocos millones de moléculas. Pertenece al grupo de potentes exotoxinas bacterianas, que comprende además las toxinas tetánica y diftérica. Poseen dos subunidades, una de las cuales se une a un receptor de membrana y es la responsable de la especificidad celular. De este modo, la toxina penetra en la célula, donde la otra subunidad produce el efecto tóxico. La toxina botulínica contiene varios componentes (A-G; v. Chen et al., 2012). Son peptidasas que escinden proteínas específicas involucradas en la exocitosis (*sinaptobrevinas, sintaxinas,* etc.; v. capítulo 4), induciendo de ese modo un bloqueo prolongado de la función sináptica. Cada componente de la toxina inactiva una proteína funcional diferente: un ataque notablemente coordinado sobre un elemento vital de la fisiología de los mamíferos para una bacteria tan «humilde».

La intoxicación botulínica provoca una parálisis parasimpática y motora gradual, con xerostomía, visión borrosa y dificultades para deglutir, seguida de una parálisis respiratoria progresiva. El tratamiento con la antitoxina solo resulta eficaz si se comienza antes de que aparezcan los síntomas, ya que, una vez que la toxina se une, no se puede revertir su acción. La mortalidad es elevada y la recuperación dura varias semanas. Los anticolinesterásicos y los fármacos que potencian la liberación de transmisor no consiguen restablecer la transmisión. La **toxina botulínica,** administrada mediante inyección local, presenta múltiples usos clínicos y estéticos (testimonio de la máxima de Paracelso de que todos los fármacos son venenos; la diferencia está en la dosis), incluidos:

- *Blefaroespasmo* (espasmo persistente e invalidante de los párpados) y otras formas de trastornos del movimiento indeseables, como *distonía de torsión* y *tortícolis espasmódica* (movimientos de torsión de las extremidades o el cuello, respectivamente).
- *Espasticidad* (tono excesivo de los músculos extensores, asociado con anomalías encefálicas del desarrollo o lesiones en el nacimiento).
- *Incontinencia urinaria* asociada a hiperactividad vesical (administrada mediante inyección intravesical).
- *Estrabismo* (administrada como inyección en los músculos extraoculares).
- *Hiperhidrosis* (inyectada por vía intradérmica en la piel axilar), para la sudoración excesiva resistente a otros tratamientos.
- *Sialorrea* (secreción excesiva de saliva).
- *Profilaxis de la cefalea* (en adultos con migraña crónica y cefaleas frecuentes).
- *Arrugas de la frente* (inyectada por vía intradérmica, elimina las líneas de expresión causadas por fruncir el ceño al paralizar los músculos superficiales que arrugan la piel).

Las inyecciones deben repetirse con una periodicidad de algunos meses. La toxina botulínica es antigénica y puede perder su eficacia por efectos inmunógenos. Cuando la toxina se extiende más allá de la región inyectada existe riesgo de parálisis muscular más generalizada.

▼La β-bungarotoxina es una proteína contenida en el veneno de varias serpientes de la familia de las cobras y tiene un efecto muy parecido al de la toxina botulínica, aunque su componente activo es una fosfolipasa, no una peptidasa. Estos mismos venenos contienen además α-bungarotoxina (capítulo 3) que bloquea los receptores ACh postsinápticos, de modo que estas serpientes cubren evidentemente todas las posibilidades a la hora de paralizar a sus víctimas.

FÁRMACOS QUE FAVORECEN LA TRANSMISIÓN COLINÉRGICA

Los fármacos que favorecen la transmisión colinérgica actúan inhibiendo la colinesterasa (el grupo más importante) o potenciando la liberación de ACh. En este capítulo nos centraremos en las acciones periféricas de tales fármacos; en el capítulo 40 se abordan los fármacos que alteran la transmisión colinérgica en el SNC, utilizados para tratar la demencia senil.

DISTRIBUCIÓN Y FUNCIÓN DE LA COLINESTERASA

Hay dos tipos diferentes de colinesterasa, *acetilcolinesterasa* (AChE) y *butirilcolinesterasa* (BuChE, a veces llamada seudocolinesterasa), de estructura muy similar pero con diferentes distribución, especificidad de sustrato y funciones. Ambas constan de subunidades catalíticas globulares, que representan las formas solubles presentes en el plasma (BuChE) y el líquido cefalorraquídeo (AChE). En otras localizaciones, las unidades catalíticas se unen a proteínas accesorias, que se fijan a ellas

[6]Uno de los casos más espectaculares de intoxicación botulínica tuvo lugar en la localidad escocesa de Loch Maree en 1922. Ocho integrantes de una partida de pesca murieron tras haber consumido paté de oca en la comida. Sus ayudantes, que sin duda tomaron menos cantidad, sobrevivieron. El dueño de la posada en la que se alojaban los pescadores se suicidó.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

como un ramillete de globos unidos a la membrana basal (en la unión neuromuscular) o a la membrana neuronal en las sinapsis neuronales (y, por extraño que parezca, también a la membrana del eritrocito, donde lleva a cabo una acción desconocida).

La AChE unida a la membrana en las sinapsis colinérgicas se encarga de hidrolizar el transmisor liberado para detener su acción de forma rápida. La AChE soluble se encuentra también en las terminaciones nerviosas colinérgicas, donde parece que interviene en la regulación de la concentración de ACh libre y desde donde puede ser secretada; por ahora se desconoce la función de la enzima secretada. La AChE es bastante específica para la ACh y algunos ésteres relacionados como la metacolina. La AChE inactiva algunos péptidos, como la sustancia P (capítulo 17), pero se ignora si esto tiene alguna importancia fisiológica. En general, apenas existe correspondencia entre la distribución de las sinapsis colinérgicas y la de la AChE, tanto en el cerebro como en la periferia, y es probable que la AChE desempeñe otras funciones aparte de eliminar la ACh, aunque los detalles siguen sin estar claros (v. revisión de Silman y Sussman, 2005; Zimmerman y Soreq, 2006).

La butirilcolinesterasa (BuChE) presenta una distribución muy amplia y se encuentra en tejidos como el hígado, la piel, el cerebro y el músculo liso gastrointestinal, así como en forma soluble en el plasma. No mantiene una asociación especial con las sinapsis colinérgicas y no se conoce adecuadamente su función fisiológica. Tiene una especificidad de sustrato más amplia que la AChE. Hidroliza la butirilcolina más rápido que la ACh, así como otros ésteres como la **procaína,** el **suxametonio** y la **propanidida** (un anestésico de corta duración; v. capítulo 41). La enzima plasmática tiene importancia en la inactivación de los fármacos enumerados. Las variantes genéticas de la BuChE que producen una reducción significativa en su actividad enzimática son poco frecuentes (v. capítulo 11) y a ellas se debe en parte la variabilidad de la duración del efecto de estos fármacos. La ACh administrada por vía intravenosa (v. fig. 13.1) ejerce un efecto muy breve debido a su hidrólisis inmediata en el plasma. Normalmente, entre la AChE y la BuChE mantienen la ACh plasmática en una concentración muy baja e indetectable, de manera que la ACh es estrictamente un neurotransmisor, no una hormona.

▼La AChE y la BuChE pertenecen al grupo de serina hidrolasas que comprende numerosas proteasas, como la tripsina. El lugar activo de la AChE consta de dos regiones diferentes (fig. 13.8), un *sitio aniónico* (residuo glutamato), que se une a la mitad básica (colina) de la ACh, y un *sitio esterásico (catalítico)* (histidina + serina). Al igual que en otras serina hidrolasas, el grupo ácido (acetilo) del sustrato es transferido al grupo hidroxilo de la serina, dejando de forma provisional una molécula de enzima acetilada y una molécula de colina libre. El grupo acetilo de la serina se hidroliza rápida y espontáneamente y el recambio global de la AChE es muy intenso (un solo sitio activo hidroliza unas 10.000 moléculas de ACh por segundo).

FÁRMACOS QUE INHIBEN LA COLINESTERASA

Los anticolinesterásicos de acción periférica, resumidos en la tabla 13.8, se clasifican en tres grupos principales atendiendo a las características de su interacción con el sitio activo, de la que depende la duración de su efecto. La mayoría de ellos inhiben a AChE y BuChE casi por igual. En el capítulo 40 se analizan los anticolinesterásicos de acción central, desarrollados para tratar la demencia.

Anticolinesterásicos de acción corta

El único fármaco importante de este grupo es el **edrofonio,** un compuesto de amonio cuaternario que se une solo al sitio aniónico de la enzima. El enlace iónico formado es fácilmente reversible y este fármaco presenta un efecto muy breve. Se usa sobre todo por razones diagnósticas: es característico de la miastenia gravis que los anticolinesterásicos mejoren la fuerza muscular (v. más adelante), lo que no sucede cuando la debilidad muscular obedece a otras causas.

Anticolinesterásicos de duración intermedia

Estos incluyen la **neostigmina** y la **piridostigmina,** que son compuestos de amonio cuaternario de importancia clínica, y la **fisostigmina** (eserina), una amina terciaria que se encuentra de forma natural en el haba de Calabar.[7]

Todos estos fármacos son ésteres carbamílicos, no acetílicos, y poseen grupos básicos que se unen al sitio aniónico. La transferencia del grupo carbamilo al grupo hidroxilo de la serina del sitio esterásico es igual a la observada con la ACh, pero la enzima carbamilada se hidroliza mucho más lentamente (v. fig. 13.8), en varios minutos en lugar de microsegundos. El anticolinesterásico se hidroliza, pero a una velocidad insignificante en comparación con la ACh, y la lenta recuperación de la enzima carbamilada implica que estos fármacos tengan un efecto bastante prolongado.

Anticolinesterásicos irreversibles

Los anticolinesterásicos irreversibles (v. tabla 13.8) son compuestos fosforados pentavalentes que contienen un grupo lábil, como fluoruro **(diflos),** o un grupo orgánico (**paratión** y **ecotiopato**). Este grupo es liberado y deja fosforilado el grupo hidroxilo de la serina de la enzima (v. fig. 13.8). Además de para uso clínico, la mayoría de estos compuestos organofosforados, que son muy numerosos, fueron desarrollados como gases bélicos, el **sarín,** por ejemplo, y pesticidas. Interactúan únicamente con el sitio esterásico de la enzima y no poseen grupos catiónicos. El **ecotiopato** es la excepción, ya que posee un grupo de nitrógeno cuaternario diseñado para unirse también al sitio aniónico.

La enzima fosforilada inactiva suele ser muy estable. Con fármacos como el diflos no existe una hidrólisis apreciable y la recuperación de la actividad enzimática depende de la síntesis de nuevas moléculas enzimáticas, un proceso que puede llevar varias semanas. En el caso de otros fármacos, como el ecotiopato, se produce una hidrólisis lenta que dura varios días, de modo que no tiene un efecto estrictamente irreversible. El diflos y el paratión son sustancias volátiles, no polares y muy liposolubles que se absorben rápidamente a través de las mucosas e incluso de la piel intacta y la cutícula de los insectos; debido a esta propiedad, estos productos se han empleado como gases bélicos o insecticidas. La carencia de un grupo cuaternario que les confiera especificidad supone que la mayoría de estos fármacos bloquean otras serina hidrolasas (p. ej., tripsina, trombina), aunque sus efectos farmacológicos se deben fundamentalmente a la inhibición de la colinesterasa.

Efectos de los anticolinesterásicos

Los inhibidores de la colinesterasa actúan sobre las sinapsis colinérgicas periféricas y centrales.

Algunos organofosforados pueden inducir además una forma de neurotoxicidad grave.

Efectos sobre las sinapsis colinérgicas autónomas. Reflejan principalmente el estímulo de la actividad colinérgica en las sinapsis parasimpáticas posganglionares (es decir, aumento de las secreciones de las glándulas salivales, lagrimales, bronquiales y gastrointestinales, aumento de la actividad peristáltica, broncoconstricción, bradicardia e hipotensión, constricción pupilar, fijación de la acomodación para la visión cercana, descenso de la presión intraocular). En dosis elevadas pueden estimular y después bloquear los ganglios autónomos, lo que origina efectos neurovegetativos complejos. El bloqueo,

[7]También conocida como veneno de ordalía. En la Edad Media se usaron los extractos de estas habas para evaluar la inocencia o culpabilidad de los criminales y herejes sospechosos; la muerte implicaba culpabilidad.

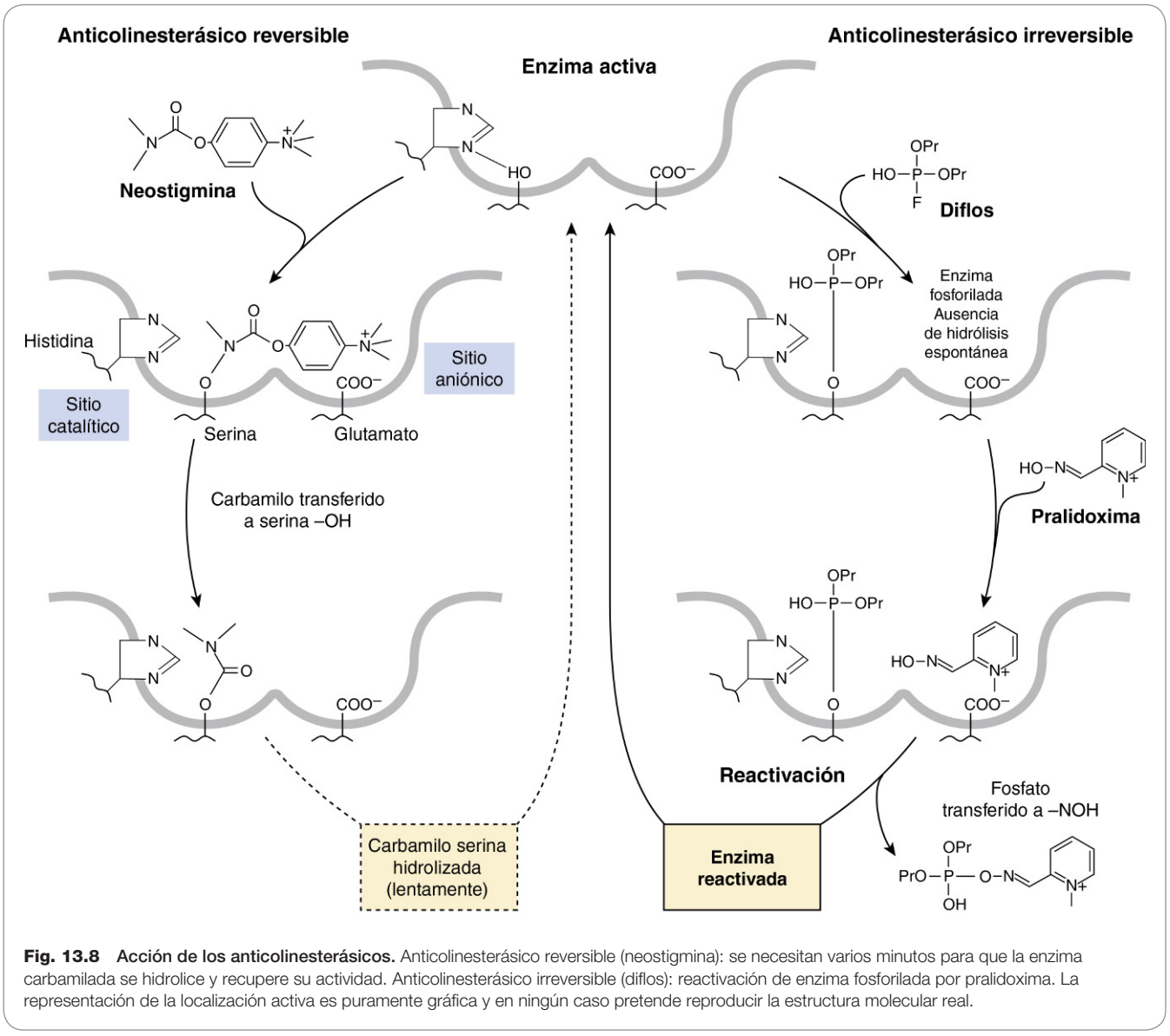


Fig. 13.8 **Acción de los anticolinesterásicos.** Anticolinesterásico reversible (neostigmina): se necesitan varios minutos para que la enzima carbamilada se hidrolice y recupere su actividad. Anticolinesterásico irreversible (diflos): reactivación de enzima fosforilada por pralidoxima. La representación de la localización activa es puramente gráfica y en ningún caso pretende reproducir la estructura molecular real.

si tiene lugar, es por despolarización y se acompaña de una acumulación de ACh en el plasma y los líquidos corporales. La neostigmina y la piridostigmina suelen alterar más la transmisión neuromuscular que la neurovegetativa, mientras que la fisostigmina y los organofosforados producen el patrón inverso. Se desconoce la razón, aunque en la práctica clínica se aprovecha esta selectividad parcial.

La intoxicación aguda por anticolinesterásicos (p. ej., por contacto con insecticidas o gases bélicos) da lugar a bradicardia grave, hipotensión y disnea. La combinación con un bloqueo neuromuscular despolarizante y los efectos centrales (v. más adelante) resulta mortal.

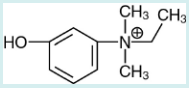
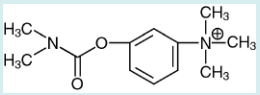
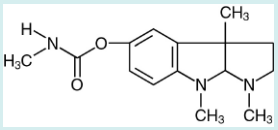
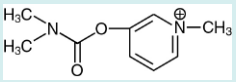
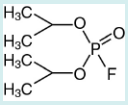
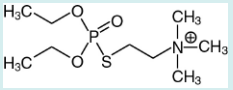
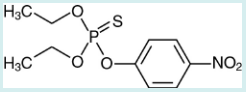
Efectos sobre la unión neuromuscular. Los anticolinesterásicos incrementan la tensión de contracción de un músculo estimulado por su nervio motor, debido a la descarga repetitiva de la fibra muscular, y prolongan el ppm. Normalmente, la ACh se hidroliza tan rápidamente que cada estímulo desencadena solo un potencial de acción en la fibra muscular, pero, cuando se inhibe la AChE, el estímulo se convierte en una breve tanda de potenciales de acción en la fibra muscular, lo que incrementa la tensión. Más importante aún es el efecto que aparece cuando se bloquea la transmisión con un bloqueante competitivo, como el pancuronio. En tal caso, la adición de un anticolinesterásico puede restablecer espectacularmente la transmisión. Si se ha bloqueado un porcentaje importante de los receptores, la mayoría de las moléculas de ACh serán destruidas por la AChE antes de que alcancen un receptor vacante; por lo tanto, la inhibición de la AChE aumenta el número de moléculas de ACh que acceden a un receptor vacante, lo que incrementa el ppm hasta que alcanza el umbral. En la miastenia gravis (v. más adelante) la transmisión falla porque hay muy pocos receptores colinérgicos y la inhibición de la colinesterasa mejora la transmisión igual que en el músculo curarizado.

En dosis elevadas, como en el caso de intoxicación, los anticolinesterásicos inducen inicialmente una contracción muscular. Esto se debe a que la liberación espontánea de ACh puede dar lugar a ppm que alcanzan el umbral de disparo. Posteriormente, los anticolinesterásicos pueden provocar una parálisis debida a un bloqueo por despolarización, que se acompaña de la acumulación de ACh en el plasma y los tejidos plasmáticos.

Efectos sobre el SNC. Los compuestos terciarios, como la fisostigmina, y los organofosforados no polares atraviesan libremente la barrera hematoencefálica y actúan sobre el cerebro, produciendo una excitación inicial que puede dar lugar

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 13.8 Anticolinesterásicos

Fármaco	Estructura	Duración de la acción	Principal lugar de acción	Observaciones
Edrofonio		Corta	UNM	Se usa sobre todo para diagnosticar la miastenia gravis Acción demasiado breve para uso terapéutico
Neostigmina		Media	UNM	Se usa por vía intravenosa para revertir el bloqueo neuromuscular competitivo Se usa por vía oral para tratar la miastenia gravis Efectos secundarios viscerales
Fisostigmina		Media	P	Se emplea como colirio para tratar el glaucoma
Piridostigmina		Media	UNM	Se usa por vía oral para tratar la miastenia gravis Se absorbe mejor que la neostigmina y tiene un efecto más duradero
Diflos		Larga	P	Organofosforado muy tóxico, con efecto muy prolongado Se ha usado como colirio para el glaucoma
Ecotiopato		Larga	P	Se emplea como colirio para tratar el glaucoma Acción prolongada; puede originar efectos sistémicos
Paratión		Larga	–	Se convierte en el metabolito activo por sustitución de azufre por oxígeno Se utiliza como insecticida, pero también causa envenenamiento en seres humanos

Otros anticolinesterásicos desarrollados para el tratamiento de la demencia se describen en el capítulo 40.
P, unión parasimpática posganglionar; UNM, unión neuromuscular.

a convulsiones seguido de depresión, que puede ocasionar inconsciencia e insuficiencia respiratoria. Estos efectos centrales se deben fundamentalmente a la activación de los receptores muscarínicos y se contrarrestan con atropina. En el capítulo 40 se explican las aplicaciones potenciales de los anticolinesterásicos con selectividad cerebral en el tratamiento de la demencia senil.

Neurotoxicidad de los organofosforados. Muchos organofosforados pueden causar un tipo muy grave de degeneración tardía de los nervios periféricos, que da lugar a una debilidad e hipoestesia de desarrollo lento. Esto no representa ningún problema con los anticolinesterásicos de uso clínico, pero en ocasiones se observa tras intoxicación accidental con insecticidas o gases nerviosos. En 1931, unos 20.000 norteamericanos resultaron afectados, algunos de los cuales fallecieron, debido a la contaminación de zumos de frutas por un insecticida organofosforado, y se han registrado otros brotes parecidos. Solo conocemos en parte el mecanismo de esta reacción, aunque parece deberse a la inhibición de una *esterasa diana de neuropatía* diferente de la colinesterasa. La exposición baja, pero continuada, a los pesticidas organofosforados se ha asociado con trastornos del comportamiento en trabajadores agrícolas y de otros tipos (Jamal et al., 2002).

Las principales aplicaciones de los anticolinesterásicos se resumen en un cuadro clínico (v. más adelante).

REACTIVACIÓN DE LA COLINESTERASA

La hidrólisis espontánea producida por la colinesterasa fosforilada es muy lenta, de modo que la intoxicación por organofosforados precisa un tratamiento complementario prolongado. La **pralidoxima** (v. fig. 13.8) reactiva esta enzima acercando un grupo oxima al lugar esterásico fosforilado. Este grupo es muy nucleófilo y atrae el grupo fosfato del grupo hidroxilo de la serina de la enzima. En la figura 13.9 se aprecia la eficacia de la pralidoxima a la hora de reactivar la actividad de la colinesterasa plasmática en un individuo intoxicado. El principal inconveniente de su uso como antídoto contra la intoxicación por organofosforados es que, al cabo de unas horas, la enzima fosforilada sufre un cambio («envejecimiento») que imposibilita su reactivación, de modo que debe administrarse pronto para que funcione. La pralidoxima no accede al cerebro, pero se han desarrollado compuestos parecidos para combatir los efectos centrales de la intoxicación por organofosforados.,

Miastenia gravis

▼ La unión neuromuscular es una estructura muy sólida que rara vez falla; la miastenia gravis y el síndrome miasténico de Lambert-Eaton (v. más adelante) son dos de los pocos trastornos que la afectan específicamente. La miastenia gravis afecta aproximadamente a 1 de cada 2.000 individuos, que presentan debilidad muscular y mayor predisposición al cansancio por una insuficiencia en la transmisión

Colinesterasa y anticolinesterásicos

- Existen dos formas principales de colinesterasa: *acetilcolinesterasa* (AChE), que está unida fundamentalmente a la membrana, es relativamente específica para la ACh y es responsable de la hidrólisis rápida de la ACh en las sinapsis colinérgicas; y *butirilcolinesterasa* (BuChE) o seudocolinesterasa, que es relativamente poco selectiva y se encuentra en el plasma y muchos tejidos. Ambas pertenecen a la familia de las serina hidrolasas.
- Los anticolinesterásicos pueden ser de tres tipos fundamentales: de acción breve **(edrofonio),** de acción intermedia **(neostigmina, fisostigmina)**, e irreversibles (organofosforados, **diflos, ecotiopato**). Se diferencian por el tipo de interacción química con el sitio activo de la colinesterasa.
- Los efectos de los anticolinesterásicos se deben sobre todo al incremento de la transmisión colinérgica en las sinapsis autónomas colinérgicas y en la unión neuromuscular. Los anticolinesterásicos que atraviesan la barrera hematoencefálica (p. ej., **fisostigmina,** organofosforados) tienen además efectos pronunciados sobre el SNC. Efectos neurovegetativos incluyen bradicardia, hipotensión, secreciones excesivas, broncoconstricción, hipermotilidad gastrointestinal y reducción de la presión intraocular. La acción neuromuscular provoca fasciculaciones musculares y aumento de la tensión de contracción y puede inducir un bloqueo por despolarización.
- Puede producirse una intoxicación por anticolinesterásicos debido a una exposición a insecticidas o gases nerviosos.

Aplicaciones clínicas de los anticolinesterásicos

- Revertir el efecto de los bloqueantes neuromusculares no despolarizantes al término de una intervención quirúrgica **(neostigmina).** Debe administrarse **atropina** para evitar los efectos parasimpaticomiméticos.
- Tratamiento de la miastenia gravis (**neostigmina** o **piridostigmina**).
- Como prueba diagnóstica de la miastenia gravis y para distinguir entre la debilidad causada por una sobredosis de anticolinesterásicos («crisis colinérgica») y la de la propia miastenia («crisis miasténica»): **edrofonio,** un fármaco de acción corta que se administra por vía intravenosa.
- Enfermedad de Alzheimer (p. ej., **donepecilo;** v. capítulo 40).
- Glaucoma (**ecotiopato** en colirio).

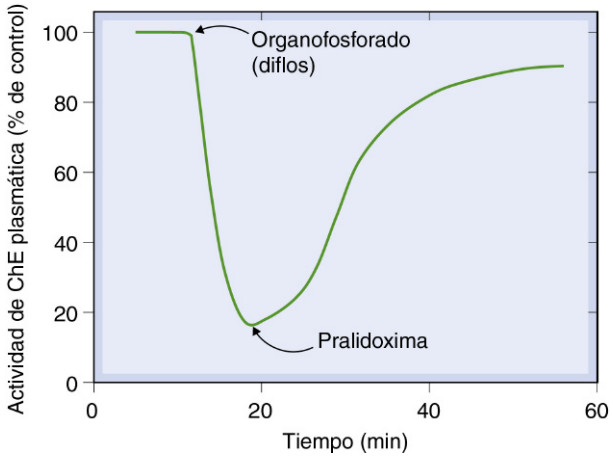


Fig. 13.9 Reactivación de la colinesterasa (ChE) plasmática en un voluntario mediante la inyección intravenosa de pralidoxima.

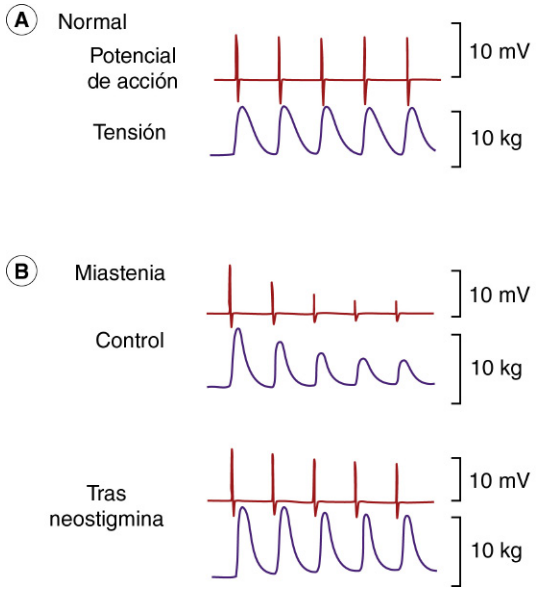


Fig. 13.10 Transmisión neuromuscular en una persona normal y otra miasténica. Se registró la actividad eléctrica con un electrodo de aguja en el músculo aductor del pulgar, en respuesta a la estimulación del nervio cubital (3 Hz) en la muñeca. [**A**] En un sujeto normal, tanto la respuesta eléctrica como la mecánica son sostenidas. [**B**] En un paciente miasténico, la transmisión decae rápidamente al estimular el nervio. El tratamiento con neostigmina mejora la transmisión. *(Tomado de Desmedt JE 1962 Bull Acad R Med Belg VII 2, 213.)*

neuromuscular. En la figura 13.10 se observa la tendencia al fracaso de la transmisión durante la actividad repetitiva. Funcionalmente se debe a la incapacidad de los músculos para producir contracciones mantenidas, siendo uno de los signos más característicos los párpados caídos de los pacientes miasténicos. La eficacia de los anticolinesterásicos para potenciar la fuerza muscular en la miastenia se descubrió en 1931, mucho antes de que se identificase la causa de la enfermedad.

El fallo de la transmisión se debe a una respuesta autoinmunitaria que reduce el número de receptores colinérgicos nicotínicos en la unión neuromuscular, un hecho observado por primera vez en estudios que demostraron que el número de sitios de unión a la bungarotoxina en las placas motoras de los pacientes miasténicos era un 70% menor que en los sujetos normales. Se sospechaba que la miastenia tenía una etiología inmunitaria, ya que la timectomía ejercía efectos beneficiosos en muchos casos. La inmunización de conejos con receptor colinérgico purificado provoca, tras un período de demora, síntomas muy parecidos a los de la miastenia gravis humana. En el suero de los pacientes miasténicos puede detectarse la presencia de anticuerpos contra la proteína del receptor colinérgico, pero seguimos sin conocer la razón por la que surge esta respuesta autoinmunitaria en los seres humanos (Vrolix et al., 2010).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

La función neuromuscular puede mejorar espectacularmente con anticolinesterásicos (como se muestra en la figura 13.10), pero si la enfermedad progresa demasiado, el número de receptores que queda puede insuficiente para producir un ppm adecuado, en cuyo caso los anticolinesterásicos perderán toda su eficacia.

Otras opciones para tratar la miastenia gravis consisten en eliminar los anticuerpos circulantes mediante plasmaféresis, que tiene una eficacia pasajera, o, para conseguir un efecto más prolongado, inhibir la síntesis de anticuerpos con inmunodepresores (p. ej., **prednisolona azatioprina;** v. capítulo 26) o timectomía.

OTROS FÁRMACOS QUE MEJORAN LA TRANSMISIÓN COLINÉRGICA

Hace muchos años se observó que el **tetraetilamonio,** un bloqueante ganglionar y de los canales de potasio, podía revertir el bloqueo neuromuscular de la tubocurarina prolongando el potencial de acción en la terminación nerviosa y, por tanto, incrementando la liberación de transmisor secundaria a la estimulación del nervio. Posteriormente se encontró que las aminopiridinas, como la **amifampridina,** que también bloquean los canales de potasio (v. capítulo 4), actuaban de un modo similar, y sus acciones eran considerablemente más potentes y selectivas que las del tetraetilamonio. Estos fármacos no son selectivos de los nervios colinérgicos, sino que incrementan la liberación inducida de muchos transmisores diferentes. La amifampridina (aprobada en 2010) se usa para tratar la debilidad muscular asociada al síndrome miasténico de Lambert-Eaton (Maddison y Newsom-Davis, 2003), una complicación de ciertas neoplasias en la que está inhibida la liberación de acetilcolina porque los anticuerpos antitumorales ejercen una reactividad cruzada con canales de Ca^{2+} en la membrana presináptica.

▼ Un fármaco relacionado, la **fampridina,** mejora la deambulación en pacientes con alteraciones de la marcha secundarias a esclerosis múltiple, una enfermedad desmielinizante. Funciona bloqueando los canales de K^+ axónicos, facilitando así la conducción del impulso a lo largo de los axones desmielinizados.

BIBLIOGRAFÍA Y LECTURAS RECOMENDADAS

Bibliografía general

Nicholls, J.G., Martin, A.R., Fuchs, P.A., Brown, D.A., Diamond, M.E., Weisblat, D., 2012. From neuron to brain, fifth ed. Sinauer, Sunderland. (*Excellent general textbook*)

Receptores de acetilcolina

Alexander, S.P.H., Benson, H.E., Faccenda, E., et al., 2013. Concise Guide to Pharmacology [Acetylcholine receptors (muscarinic), p. 1474 Nicotininc acetylcholine receptors, p. 1597]. Br. J. Pharmacol. 170, 1449-1896.

Conn, P.J., Jones, C.K., Lindsley, C.W., 2009. Subtype-selective allosteric modulators of muscarinic receptors for the treatment of CNS disorders. Trends Pharmacol. Sci. 30 (3), 148-155. (*Describes development of novel allosteric mAChR modulators as potential therapeutic agents*)

Kalamida, D., Poulas, K., Avramopoulou, V., et al., 2007. Muscle and neuronal nicotinic acetylcholine receptors: structure, function and pathogenicity. FEBS J. 274, 3799-3845. (*Excellent comprehensive review*)

Wess, J., Eglen, R.M., Gautam, D., 2007. Muscarinic acetylcholine receptors: mutant mice provide new insights for drug development. Nat. Rev. Drug Discov. 6, 721-733. (*Describes the subtle functional deficits in mice lacking particular receptor subtypes*)

Wessler, I., Kirkpatrick, C.J., 2008. Acetylcholine beyond neurons: the non-neuronal cholinergic system in humans. Br. J. Pharmacol. 154, 1558-1571. (*Summarises recent findings that reveal surprisingly diverse roles for acetylcholine*)

Transmisión colinérgica

Fagerlund, M.J., Eriksson, L.I., 2009. Current concepts in neuromuscular transmission. Br. J. Anaesth. 103, 108-114. (*Concentrates on recent findings of potential clinical importance*)

Vrolix, K., Fraussen, J., Molenaar, P.C., et al., 2010. The auto-antigen repertoire in myasthenia gravis. Autoimmunity 43, 380-400. (*Reviews the reported auto-antibodies and their roles in myasthenia gravis*)

Fármacos que influyen sobre la unión neuromuscular

Chen, Z.X.P., Morris, J.G., Rodriguez, R.L., Shukla, A.W., Tapia-Nunez, J., Okun, M.S., 2012. Emerging opportunities for serotypes of botulinum neurotoxins. Toxins 4, 1196-1222. (*Reviews current research on botulinum serotypes A-G*)

Maddison, P., Newsom-Davis, J., 2003. Treatment for Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Cochrane Database Syst. Rev. CD003279, doi:10.1002/14651858.CD003279.

Nicholson, W.T., Sprung, J., Jankowski, C.J., 2007. Sugammadex: a novel agent for the reversal of neuromuscular blockade. Pharmacotherapy 27, 1181-1188. (*An alternative to neostigmine*)

Colinesterasa

Jamal, G.A., Hansen, S., Julu, P.O., 2002. Low level exposures to organophosphorus esters may cause neurotoxicity. Toxicology 181/182, 23-33.

Silman, I., Sussman, J.L., 2005. Acetylcholinesterase: 'classical' and 'non-classical' functions and pharmacology. Curr. Opin. Pharmacol. 5, 293-302. (*Review, covering molecular structure, as well as functions of cholinesterase*)

Zimmerman, G., Soreq, H., 2006. Termination and beyond: acetylcholinesterase as a modulator of synaptic transmission. Cell Tissue Res. 326, 655-669. (*Speculative review of evidence suggesting functions for AChE other than ACh hydrolysis*)

14 Transmisión noradrenérgica

RESUMEN

La neurona noradrenérgica periférica y las estructuras que inerva son objetivos farmacológicos importantes, tanto como objetos de investigación en sí mismos como por constituir un punto de ataque para muchos fármacos clínicamente útiles. En este capítulo se describen la fisiología y la función de las neuronas noradrenérgicas, así como las propiedades de los receptores adrenérgicos (los receptores sobre los que actúan la noradrenalina y la adrenalina), y se abordan las diferentes clases de fármacos que actúan sobre ellas. Por comodidad, gran parte de la información farmacológica se resume al final del capítulo.

CATECOLAMINAS

Las catecolaminas son compuestos que contienen un grupo catecol (un anillo de benceno con dos grupos hidroxilo adyacentes) y una cadena lateral amino (fig. 14.1). Desde el punto de vista farmacológico, las más importantes son:

- **Noradrenalina (norepinefrina),** un transmisor liberado por las terminaciones nerviosas simpáticas.
- **Adrenalina (epinefrina),** una hormona secretada por la médula suprarrenal.
- **Dopamina,** el precursor metabólico de noradrenalina y adrenalina, también un transmisor/neuromodulador en el sistema nervioso central.
- **Isoprenalina** (conocida también como **isoproterenol**), un derivado sintético de la noradrenalina no presente en el organismo.

CLASIFICACIÓN DE LOS RECEPTORES ADRENÉRGICOS

En 1896, Oliver y Schafer demostraron que la inyección de extractos de glándula suprarrenal causaba una elevación de la presión arterial. Tras el posterior aislamiento de la adrenalina como el principio activo implicado, Dale demostró en 1913 que esta sustancia producía dos tipos diferentes de efectos, a saber, vasoconstricción en ciertos lechos vasculares (el que predomina normalmente y, junto a sus acciones sobre el corazón [v. más adelante] causa la elevación de la presión arterial) y vasodilatación en otros. Dale demostró que el componente vasoconstrictor desaparecía cuando se inyectaba previamente un derivado ergótico al animal[1] (v. capítulo 15) y observó que la adrenalina causaba entonces un descenso, en lugar de una elevación, de la presión arterial. Este resultado se correspondía con la demostración de Dale de los diferentes componentes muscarínico y nicotínico de la acción de la acetilcolina (v. capítulo 13). Evitó interpretarlo en términos de tipos diferentes de receptor, pero los posteriores trabajos farmacológicos, comenzando por los de Ahlquist, confirmaron claramente la existencia de varias subclases de receptores adrenérgicos con distintas acciones y distribuciones en los tejidos (tabla 14.1).

Ahlquist encontró en 1948 que al ordenar por potencia diversas catecolaminas, como adrenalina, noradrenalina e isoprenalina, obtenía dos patrones diferentes según el tipo de respuesta que se midiera. Postuló la existencia de dos tipos de receptor, α y β, definidos en términos de potencia del agonista de la siguiente forma:

α: noradrenalina > adrenalina > isoprenalina
β: isoprenalina > adrenalina > noradrenalina

Después se reconoció que ciertos alcaloides ergóticos, que había estudiado Dale, actúan como antagonistas selectivos de los receptores α y que el experimento de neutralización del efecto de la adrenalina de Dale reflejaba el desenmascaramiento de los efectos β de la adrenalina a través del bloqueo de los receptores α. Los antagonistas selectivos de los receptores β no se desarrollaron hasta 1955, cuando sus efectos confirmaron completamente la clasificación original de Ahlquist, y también se sugirió la existencia de subdivisiones adicionales de los receptores α y β. Posteriormente se determinó que hay dos subtipos de receptores α (α_1 y α_2), cada uno de los cuales comprende tres subclases (α_{1A}, α_{1B}, α_{1D}, y α_{2A}, α_{2B}, α_{2C}), así como tres subtipos de receptores β (β_1, β_2 y β_3), lo que en conjunto diferencia nueve subtipos distintos, todos ellos receptores acoplados a proteínas G típicos (tabla 14.2). Los resultados obtenidos con agonistas y antagonistas específicos, así como en estudios en ratones defectivos para los receptores (Phillip y Hein, 2004), pusieron de manifiesto que los receptores α_1 son particularmente importantes en el sistema cardiovascular y las vías urinarias inferiores, mientras que los receptores α_2 son predominantemente neuronales, actuando para inhibir la liberación de transmisores tanto en el cerebro como en las terminaciones nerviosas periféricas del sistema nervioso autónomo. Las diferentes funciones de las diversas subclases de receptores α_1 y α_2-adrenérgicos no quedan claras en su mayor parte. En muchas ocasiones, ambos se expresan en los mismos tejidos y pueden formar heterodímeros, lo que dificulta considerablemente su análisis farmacológico.

Cada uno de los tres subtipos de receptores principales se asocia a un sistema de segundo mensajero específico (v. tabla 14.2). Por tanto, los receptores α_1 están acoplados a la fosfolipasa C y ejercen sus efectos principalmente mediante la liberación de Ca^{2+} intracelular; los receptores α_2 están acoplados negativamente (inhiben) a la adenilato ciclasa y reducen la formación de AMPc además de inhibir los canales de Ca^{2+} y activar los canales de K^+. Los tres tipos de receptores β actúan estimulando la adenilato ciclasa. Los principales efectos de estos receptores y los fármacos que actúan fundamentalmente sobre ellos se muestran en las tablas 14.1 y 14.2; las tablas 14.4 y 14.5 contienen resúmenes más detallados de los agonistas y antagonistas de los receptores adrenérgicos, respectivamente.

La distinción entre los receptores β_1 y β_2 es importante porque los β_1 se encuentran principalmente en el corazón, donde son responsables de los efectos inótropos y cronótropos positivos de

[1]Dale era un nuevo trabajador en prácticas de los laboratorios de la compañía farmacéutica Wellcome cuyo trabajo consistía en comprobar la potencia de los lotes de adrenalina procedentes de la fábrica. Probó un lote al final de un día en que realizó los experimentos en un gato al cual había inyectado previamente un preparado ergótico. Como esto produjo una disminución de la presión arterial en lugar de la elevación esperada, recomendó rechazar todo ese costoso envío. Sin saberlo, unos días después se le dio a probar la misma muestra y comunicó que era normal. No consta cómo explicó esto a la dirección de Wellcome.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

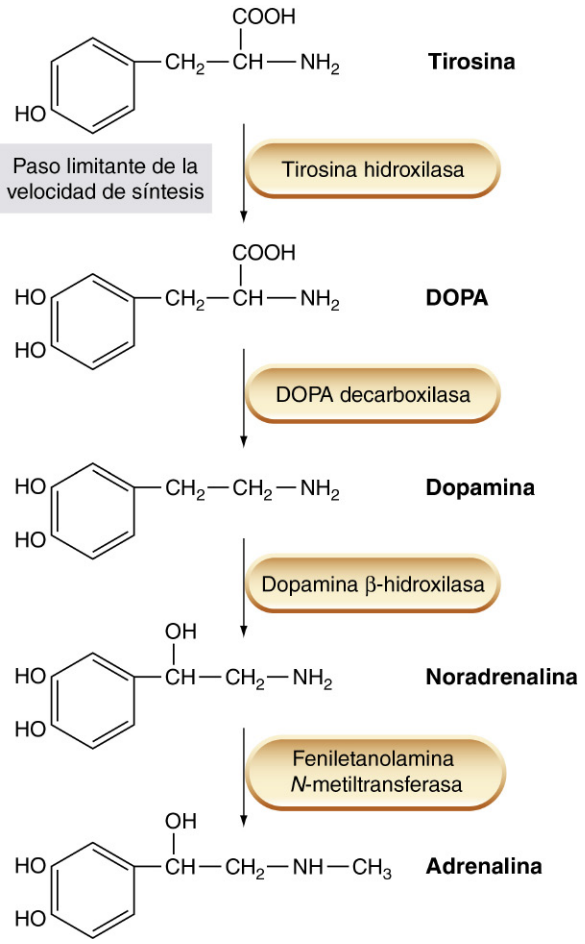


Fig. 14.1 Estructura y biosíntesis de las catecolaminas.

las catecolaminas (v. capítulo 21). Los receptores β_2, en cambio, son responsables de la relajación del músculo liso en muchos órganos. Este último es con frecuencia un efecto terapéutico útil, mientras que el primero resulta perjudicial más a menudo; por tanto, se han realizado esfuerzos considerables para encontrar agonistas β_2-selectivos que relajen el músculo liso sin afectar al corazón y antagonistas β_1-selectivos que ejerzan un bloqueo eficaz sobre el corazón sin bloquear al mismo tiempo los receptores β_2, por ejemplo, del músculo liso bronquial (v. tabla 14.1). Es importante tener en cuenta que los fármacos disponibles no son completamente selectivos y que los compuestos utilizados como antagonistas β_1-selectivos también tienen invariablemente una cierta acción sobre los receptores β_2, lo que puede causar efectos adversos como broncoconstricción.

En relación con el control vascular, es importante observar que tanto los subtipos α como β de receptores adrenérgicos se expresan en las células musculares lisas, las terminaciones nerviosas y las células endoteliales y su función en la regulación fisiológica y las respuestas farmacológicas del sistema cardiovascular solo se comprende en parte (v. Guimaraes y Moura, 2001).

FISIOLOGÍA DE LA TRANSMISIÓN NORADRENÉRGICA

NEURONA NORADRENÉRGICA

Las neuronas noradrenérgicas de la periferia son neuronas simpáticas posganglionares; sus cuerpos celulares se encuentran en los ganglios simpáticos. Generalmente poseen largos axones[2] que terminan en una serie de varicosidades dispersas a lo largo de la red terminal ramificada. En estas varicosidades se sintetiza la noradrenalina, que se almacena en numerosas vesículas sinápticas junto a otros mediadores, como el ATP y el neuropéptido Y (v. capítulo 12), liberándose posteriormente mediante exocitosis (capítulo 4). En la mayoría de los tejidos periféricos, así como en el encéfalo, el contenido tisular de noradrenalina se correlaciona en gran medida con la densidad de la inervación simpática. Con excepción de la médula suprarrenal, las terminaciones nerviosas simpáticas dan cuenta de todo el contenido de noradrenalina de los tejidos periféricos. Algunos órganos, como el corazón, el bazo, el conducto deferente y algunos vasos sanguíneos, son especialmente ricos en noradrenalina (5-50 nmol/g de tejido) y han sido ampliamente utilizados en los estudios sobre la transmisión noradrenérgica. Para una información detallada acerca de las neuronas noradrenérgicas, véanse Robertson (2004) y Cooper et al. (2002).

SÍNTESIS DE NORADRENALINA

La vía biosintética de noradrenalina se muestra en la figura 14.1 y en la tabla 14.6 se resumen los fármacos que la modifican. El

Clasificación de los receptores adrenérgicos

- Clasificación farmacológica fundamental en subtipos α y β, basada originalmente en el orden de potencia de los agonistas y posteriormente en los antagonistas selectivos.
- Subtipos de receptores adrenérgicos:
  - Existen dos subtipos principales de receptores α-adrenérgicos, α_1 y α_2, cada uno de ellos dividido a su vez en tres subtipos adicionales (1-/2- A,B,C).
  - Tres subtipos de receptores β-adrenérgicos (β_1, β_2, β_3).
  - Todos pertenecen a la superfamilia de receptores acoplados a proteínas G (v. capítulo 3).
- Segundos mensajeros:
  - Los receptores α_1-adrenérgicos activan la fosfolipasa C, lo que genera trifosfato de inositol y diacilglicerol como segundos mensajeros.
  - Los receptores α_2-adrenérgicos inhiben la adenilato ciclasa y por tanto disminuyen la formación de AMPc.
  - Todos los tipos de receptores β-adrenérgicos estimulan la adenilato ciclasa.
- Los principales efectos de la activación del receptor son:
  - Receptores α_1-adrenérgicos: vasoconstricción, relajación del músculo liso digestivo, secreción salival y glucogenólisis hepática.
  - Receptores α_2-adrenérgicos: *inhibición* de la liberación del transmisor (incluida la liberación de noradrenalina y acetilcolina por los nervios autónomos), agregación plaquetaria, contracción del músculo liso vascular, liberación de insulina.
  - Receptores β_1-adrenérgicos: aumento de la frecuencia y la fuerza de contracción cardíaca, hipertrofia cardíaca tardía.
  - Receptores β_2-adrenérgicos: broncodilatación, vasodilatación, relajación del músculo liso visceral, glucogenólisis hepática y temblor muscular.
  - Receptores β_3-adrenérgicos: lipólisis y termogénesis; relajación del músculo detrusor de la vejiga.

[2]Esa gran longitud puede apreciarse asemejando el diámetro de un soma neuronal (4-100 μm) al de una pelota de golf (≥42.670 μm de diámetro, un factor de multiplicación de 400-10.000, por así decirlo); proporcionalmente, el axón (longitud desde el ganglio de la cadena simpática hasta, por ejemplo, un vaso sanguíneo de la pantorrilla, 1 m aproximadamente) llegaría a 0,4-10 km, un gran reto en términos de mando y control.

Tabla 14.1 Distribución y acciones de los receptores adrenérgicos

Tejidos y efectos	α_1	α_2	β_1	β_2	β_3
MÚSCULO LISO					
Vasos sanguíneos	Contracción	Contracción/dilatación	–	Dilatación	–
Bronquios	Contracción	–	–	Dilatación	–
Aparato digestivo	Relajación	Relajación (efecto presináptico)	–	Relajación	–
Esfínteres digestivos	Contracción	–	–	–	–
Útero	Contracción	–	–	Relajación	–
Detrusor vesical	–	–	–	Relajación	Relajación
Esfínter vesical	Contracción	–	–	–	–
Aparato seminal	Contracción	–	–	Relajación	–
Iris (músculo radial)	Contracción	–	–	–	–
Músculo ciliar	–	–	–	Relajación	–
CORAZÓN					
Frecuencia	–	–	Incremento	Incremento[a]	–
Fuerza de contracción	–	–	Incremento	Incremento[a]	–
OTROS TEJIDOS/CÉLULAS					
Músculo esquelético	–	–	–	Temblor Aumento de la masa muscular y la velocidad de contracción Glucogenólisis	Termogénesis
Hígado (hepatocitos)	Glucogenólisis	–	–	Glucogenólisis	–
Tejido adiposo (adipocitos)	–	–	–	–	Lipólisis Termogénesis
Islotes pancreáticos (células B)	–	Reducción de la secreción de insulina	–	–	–
Glándula salival	Liberación de K^+	–	Secreción de amilasa	–	–
Plaquetas	–	Agregación	–	–	–
Mastocitos	–	–	–	Inhibición de la liberación de histamina	–
Tronco del encéfalo	–	Inhibición de la descarga simpática	–	–	–
TERMINACIONES NERVIOSAS					
Adrenérgicas	–	Disminución de la liberación	–	Aumento de la liberación	–
Colinérgicas	–	Disminución de la liberación	–	–	–

[a]Componente minoritario en condiciones normales, aunque puede aumentar en la insuficiencia cardíaca.

precursor metabólico de la noradrenalina es *L-tirosina,* un aminoácido aromático presente en los líquidos corporales, que es captado por las neuronas adrenérgicas. La *tirosina hidroxilasa,* una enzima citosólica que cataliza la conversión de tirosina en *dihidroxifenilalanina* (dopa), se encuentra solo en las células que contienen catecolaminas. Es una enzima bastante selectiva; a diferencia de otras enzimas implicadas en el metabolismo de las catecolaminas, no acepta derivados indólicos como sustratos y, por tanto, no interviene en el metabolismo de la 5-hidroxitriptamina (5-HT). Este primer paso de hidroxilación es el principal punto de control para la síntesis de noradrenalina. La tirosina hidroxilasa es inhibida por el producto final de la vía biosintética, noradrenalina, lo que proporciona a muy corto plazo un mecanismo de regulación de la velocidad de síntesis; existe una regulación mucho más lenta (horas o días) por medio de cambios en la velocidad de síntesis de la enzima.

La **α-metiltirosina,** análogo de la tirosina, inhibe potentemente la tirosina hidroxilasa y se utiliza experimentalmente para bloquear la síntesis de noradrenalina.

El siguiente paso, la conversión de dopa en dopamina, está catalizado por la *dopa descarboxilasa,* una enzima citosólica que no se limita a las células que sintetizan catecolaminas. Es una enzima relativamente inespecífica y cataliza la descarboxilación de otros aminoácidos L-aromáticos, como *L-histidina* y *L-triptófano,* que son los precursores en la síntesis de histamina (capítulo 17), y 5-HT (capítulo 15), respectivamente. La

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 14.2 Características de los receptores adrenérgicos

	α_1	α_2	β_1	β_2	β_3
Segundos mensajeros y efectores	Activación de fosfolipasa C ↑ Trifosfato de inositol ↑ Diacilglicerol ↑ Ca^{2+}	↓ AMPc ↓ Canales de calcio ↑ Canales de potasio	↑ AMPc	↑ AMPc	↑ AMPc
Orden de potencia agonista	NA > A ≫ ISO	A > NA ≫ ISO	ISO > NA >A	ISO > A > NA	ISO > NA = A
Agonistas selectivos	Fenilefrina Metoxamina	Clonidina	Dobutamina Xamoterol	Salbutamol Terbutalina Salmeterol Formoterol Clembuterol	Mirabegrón
Antagonistas selectivos	Prazosina Doxazosina	Yohimbina Idazoxán	Atenolol Metoprolol	Butoxamina	–

A, adrenalina; ISO, isoprenalina; NA, noradrenalina.

actividad de la dopa descarboxilasa no limita la velocidad de síntesis de la noradrenalina. Aunque varios factores, incluidos ciertos fármacos, influyen en la enzima, no es un medio eficaz de regulación de la síntesis de noradrenalina.

La *dopamina-β-hidroxilasa* (DBH) también es una enzima relativamente inespecífica, pero se encuentra restringida a las células que sintetizan catecolaminas. Se localiza en las vesículas sinápticas, principalmente en las formas unidas a la membrana. Una pequeña cantidad de la enzima se libera en las terminaciones nerviosas adrenérgicas con noradrenalina, y corresponde a una pequeña proporción que se encuentra en forma soluble en el interior de la vesícula. A diferencia de la noradrenalina, la DBH liberada no está sometida a degradación ni recaptación rápida, de modo que su concentración en el plasma y los líquidos corporales puede utilizarse como un índice de la actividad nerviosa simpática global.

Muchos fármacos inhiben la DBH, como los quelantes del cobre y el **disulfiram** (un fármaco utilizado principalmente por su efecto sobre el metabolismo del etanol; v. capítulo 49). Estos fármacos pueden causar una depleción parcial de los depósitos de noradrenalina y una interferencia en la transmisión simpática. Una alteración genética poco habitual, la deficiencia de DBH, produce insuficiencia en la síntesis de noradrenalina que produce hipotensión ortostática grave (v. capítulo 22).

La *feniletanolamina* N-*metiltransferasa* (FNMT) cataliza la *N*-metilación de noradrenalina a adrenalina. La principal localización de esta enzima es la médula suprarrenal, que contiene una población de células liberadoras de adrenalina (A) separada de una proporción menor de células liberadoras de noradrenalina (N). Las células A, que aparecen solo después del nacimiento, se encuentran adyacentes a la corteza suprarrenal y la síntesis de FNMT es inducida por las hormonas esteroideas secretadas por la corteza suprarrenal (v. capítulo 33). La FNMT también se encuentra en ciertas zonas del encéfalo donde la adrenalina puede funcionar como transmisor, pero se conoce poco acerca de su función en el sistema nervioso central (SNC).

El recambio de noradrenalina puede determinarse en condiciones de equilibrio como la velocidad de acumulación de noradrenalina marcada cuando se administra un precursor marcado, como tirosina o dopa. El tiempo de recambio es el tiempo que requiere una cantidad de noradrenalina igual al contenido tisular total para ser degradada y resintetizada. En los tejidos periféricos, el tiempo de recambio suele ser de 5-15 h, pero se acorta mucho si se incrementa la actividad nerviosa simpática. En circunstancias normales, la velocidad de síntesis se corresponde exactamente con la de liberación, de modo que el contenido de noradrenalina de los tejidos es constante, independientemente de la rapidez con que se libera.

ALMACENAMIENTO DE NORADRENALINA

La mayor parte de la noradrenalina de las terminaciones nerviosas y de las células cromafines se encuentra en las vesículas; solo una pequeña parte está libre en el citoplasma en circunstancias normales. La concentración en las vesículas es muy elevada (0,3-1 mol/l) y se consigue gracias al *transportador vesicular de monoaminas* (VMAT), el cual es similar al del transportador de aminas responsable de la recaptación de noradrenalina en la terminación nerviosa (v. capítulo 12), pero utilizando el gradiente protónico transvesicular como fuerza impulsora. Ciertos fármacos, como la **reserpina** (tabla 14.3), bloquean este transporte y hacen que las terminaciones nerviosas agoten sus depósitos de noradrenalina. Las vesículas contienen dos constituyentes principales junto con noradrenalina: ATP (aproximadamente cuatro moléculas por molécula de noradrenalina) y una proteína denominada *cromogranina A*. Estas sustancias se liberan junto con la noradrenalina y generalmente se acepta que en la vesícula se forma un complejo reversible dependiendo en parte de las cargas opuestas de las moléculas de noradrenalina y ATP. Esto serviría tanto para reducir la osmolaridad del contenido vesicular como para reducir la tendencia de la noradrenalina a escapar de las vesículas de la terminación nerviosa.

El propio ATP tiene funciones de transmisor en las sinapsis adrenérgicas (v. fig. 12.5; capítulo 16) y es responsable del potencial sináptico excitador rápido y de la fase rápida de contracción producida por la actividad nerviosa simpática en muchos tejidos musculares lisos.

LIBERACIÓN DE NORADRENALINA

Los procesos que asocian la llegada de un impulso nervioso a una terminación nerviosa para la entrada de Ca^{2+} y la liberación de neurotransmisores se describen en el capítulo 4. La tabla 14.6 resume los fármacos que afectan a la liberación de noradrenalina.

Una característica inusual del mecanismo de liberación en las varicosidades de los nervios noradrenérgicos es que la probabilidad de liberación cuando un impulso nervioso alcanza una varicosidad, es muy baja, incluso para una sola vesícula (menos de 1 entre 50). Una única neurona posee muchos miles de varicosidades, de modo que un impulso origina la descarga de unos pocos cientos de vesículas diseminadas en una región amplia. Esto contrasta claramente con la unión neuromuscular (capítulo 13), en la que la probabilidad de liberación en una única terminación es alta y la liberación de acetilcolina está muy localizada.

Tabla 14.3 Características de los sistemas de transporte de noradrenalina

	Neuronal (NET)	Extraneuronal (EMT)	Vesicular (VMAT)
Transporte de NA (corazón de rata) $V_{máx}$ (nmol/g/min)	1,2	100	–
K_m (μmol/l)	0,3	250	~0,2
Especificidad	NA > A > ISO	A > NA > ISO	NA = A = ISO
Localización	Membrana neuronal	Membrana celular no neuronal (músculo liso, músculo cardíaco, endotelio)	Membrana de la vesícula sináptica
Otros sustratos	Tiramina Metilnoradrenalina Fármacos bloqueantes de la neurona adrenérgica (p. ej., guanetidina) Anfetamina[a]	(+)-noradrenalina Dopamina 5-hidroxitriptamina Histamina	Dopamina 5-hidroxitriptamina Guanetidina MPP+ (v. capítulo 40)
Inhibidores	Cocaína Antidepresivos tricíclicos (p. ej., desipramina) Fenoxibenzamina Anfetamina[a]	Normetanefrina Hormonas esteroideas (p. ej., corticosterona) Fenoxibenzamina	Reserpina Tetrabenacina

[a]La anfetamina es transportada lentamente, por lo que actúa igualmente como sustrato que como inhibidor de la recaptación de noradrenalina. Para más detalles, véase Gainetdinov y Caron, 2003.
A, adrenalina; ISO, isoproterenol; NA, noradrenalina.

Regulación de la liberación de noradrenalina

La liberación de noradrenalina está influida por varias sustancias que actúan sobre los receptores presinápticos (v. capítulo 12). Muchos tipos diferentes de terminaciones nerviosas (colinérgicas, noradrenérgicas, dopaminérgicas, 5-HT-érgicas, etc.) son objeto de este tipo de control y muchos mediadores distintos (acetilcolina sobre los receptores muscarínicos, catecolaminas a través de los receptores α y β, angiotensina II, prostaglandinas, nucleótidos purínicos, neuropéptidos, etc.) pueden actuar sobre las terminaciones presinápticas. La modulación presináptica representa un importante mecanismo de control fisiológico en todo el sistema nervioso.

Además, la noradrenalina, actuando sobre los receptores presinápticos β_2, puede regular su propia liberación y la coliberación del ATP (v. capítulo 12). Se cree que esto ocurre fisiológicamente, de modo que la noradrenalina liberada ejerce un efecto inhibidor local sobre las terminaciones de las que deriva: el denominado mecanismo de *retroalimentación autoinhibidora* (fig. 14.2; v. Gilsbach y Hein, 2012). Los agonistas o antagonistas que actúan en estos receptores presinápticos ejercen importantes efectos sobre la transmisión simpática. Sin embargo, el significado fisiológico de la autoinhibición presináptica en el sistema nervioso simpático es controvertido y existen pruebas de que, en la mayor parte de los tejidos, es menos significativa de lo que implicarían las determinaciones bioquímicas de la descarga del transmisor. En consecuencia, aunque cuando se bloquean los autorreceptores se originan cambios notables en la *descarga* de noradrenalina –la cantidad de noradrenalina liberada en la solución del baño o al torrente circulatorio cuando se estimulan los nervios simpáticos–, a menudo las alteraciones asociadas de la respuesta tisular son escasas. Esto indica que lo que se determina en los experimentos de descarga puede no constituir el componente fisiológicamente importante de la liberación del transmisor.

El mecanismo de retroalimentación inhibidora actúa a través de los receptores α_2 que inhiben la adenilato ciclasa y evitan la apertura de los canales de calcio. Las terminaciones nerviosas simpáticas también poseen receptores β_2, acoplados a la activación de la adenilato ciclasa, que *incrementan* la liberación de noradrenalina. Aún no está claro si esto desempeña alguna función fisiológica.

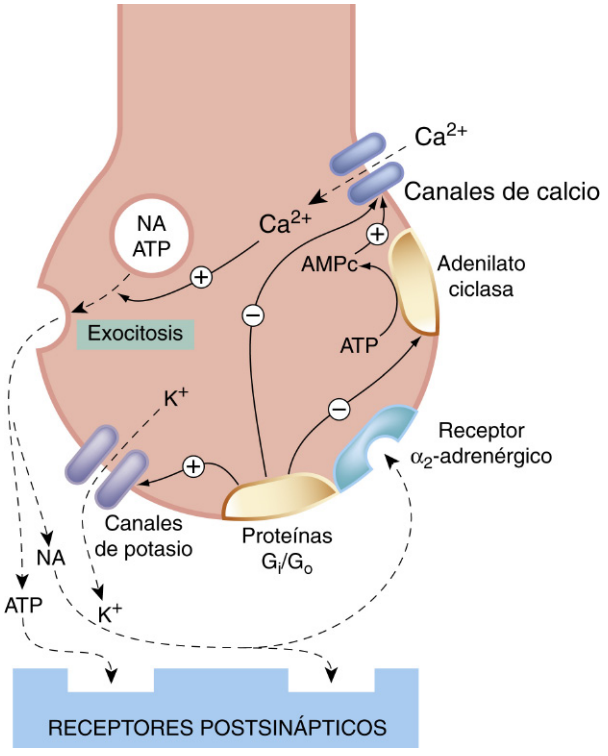


Fig. 14.2 Control por retroalimentación de la liberación de noradrenalina (NA). El receptor α_2 presináptico inhibe la entrada de Ca^{2+} por los canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje (capítulo 3) en respuesta a la despolarización de la membrana, por medio de las subunidades βγ de la proteína G, así como por inhibición de la adenilato ciclasa.

RECAPTACIÓN Y DEGRADACIÓN DE LAS CATECOLAMINAS

La acción de la noradrenalina liberada termina principalmente con la recaptación del transmisor hacia las terminaciones

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

nerviosas noradrenérgicas, y una fracción menor también es secuestrada por otras células de la vecindad. La adrenalina y la noradrenalina circulantes se degradan enzimáticamente, aunque mucho más lentamente que la acetilcolina (v. capítulo 13), porque en este caso la acetilcolinesterasa localizada a nivel sináptico inactiva el transmisor en milisegundos. Las dos principales enzimas que metabolizan las catecolaminas se localizan intracelularmente; en consecuencia, la recaptación hacia el interior de las células necesariamente precede a la degradación metabólica.

RECAPTACIÓN DE LAS CATECOLAMINAS

En torno a un 75% de la noradrenalina liberada por las neuronas simpáticas es recapturada y vuelta a almacenar en las vesículas. Esto sirve para limitar la acción de la noradrenalina liberada, así como para reciclarla. El 25% restante es capturado por las células no neuronales de las áreas próximas, lo que limita a su vez la dispersión local. Estos dos mecanismos de recaptación dependen de moléculas transportadoras diferentes. La recaptación neuronal es llevada a cabo a través de la membrana plasmática por el *transportador de noradrenalina* (NET), que pertenece a la familia de las proteínas transportadoras de neurotransmisores (NET, DAT, SERT, etc.), específicas para diferentes monoaminas neurotransmisoras, descritas en el capítulo 12. Estos compuestos actúan como cotransportadores de Na^+, Cl^- y las aminas en cuestión, utilizando como fuerza impulsora el gradiente químico de Na^+. El almacenamiento en las vesículas se produce por medio del *transportador vesicular de monoaminas* (VMAT), impulsado por el gradiente protónico entre el citosol y el contenido de las vesículas. La recaptación extraneuronal es llevada a cabo por el *transportador extraneuronal de monoaminas* (EMT), que pertenece a una extensa y ampliamente distribuida familia de transportadores de cationes orgánicos (TCO; v. capítulo 8). El NET es relativamente selectivo para la noradrenalina, con elevada afinidad y baja velocidad máxima de recaptación, y es importante para el mantenimiento de las reservas liberables de noradrenalina. El EMT presenta menor afinidad y mayor capacidad de transporte que el NET, y transporta adrenalina e isoprenalina tan eficientemente como la noradrenalina. Los efectos de diversos fármacos importantes que actúan sobre las neuronas noradrenérgicas dependen de su capacidad para inhibir el NET o para penetrar en la terminación nerviosa con su ayuda. La tabla 14.2 resume las propiedades de recaptación neuronal y extraneuronal.

DEGRADACIÓN METABÓLICA DE LAS CATECOLAMINAS

Las catecolaminas endógenas y exógenas son metabolizadas principalmente por dos enzimas intracelulares, la *monoaminooxidasa* (MAO) y la *catecol-O-metiltransferasa* (COMT). La MAO (de la cual existen dos isoformas, MAO-A y MAO-B; v. capítulos 39 y 47) se encuentra unida a la superficie de la membrana mitocondrial. Es abundante en las terminaciones nerviosas noradrenérgicas, pero también está presente en el hígado, el epitelio intestinal y otros tejidos. La MAO convierte las catecolaminas en sus correspondientes aldehídos,[3] los cuales son rápidamente metabolizados en la periferia por la *aldehído deshidrogenasa* hasta su correspondiente ácido carboxílico (ácido 3,4-dihidroximandélico sintetizado a partir de noradrenalina; fig. 14.3). La MAO también puede oxidar otras monoaminas como la dopamina y la 5-HT, y es inhibida por varios fármacos que se utilizan fundamentalmente por sus efectos sobre el sistema nervioso central, donde estas tres aminas desempeñan una función de transmisores (v. capítulo 39). Estos fármacos provocan importantes efectos secundarios que están relacionados con alteraciones de la transmisión adrenérgica periférica. En las neuronas simpáticas, la MAO controla el contenido de dopamina y noradrenalina, de manera que el almacenamiento de noradrenalina disponible aumenta cuando se inhibe la enzima. La MAO y sus inhibidores se tratan con mayor detalle en el capítulo 47.

La segunda vía fundamental del metabolismo de las catecolaminas implica la metilación por la COMT de uno de los grupos hidroxilo del catecol para dar lugar a un derivado metoxi. La COMT está ausente en las neuronas noradrenérgicas, pero sí aparece en la médula suprarrenal y muchos otros tipos celulares y tejidos. La acción secuencial de la MAO y la COMT da lugar al aldehído de *normetanefrina* que se reduce a *3-hidroxi-4-metoxifenilglicol* (MHPG; v. fig. 14.3). Este último producto se conjuga parcialmente con grupos sulfato o derivados de glucurónidos, los cuales se excretan en la orina, pero la mayor parte del aldehído de normetanefrina se transforma en *ácido vainillilmandélico* (VMA; v. fig. 14.3) para ser excretado en la orina. En pacientes con tumores de tejido cromafín que secretan estas aminas (una causa rara de hipertensión arterial), la excreción urinaria de VMA está notablemente aumentada, sirviendo este dato como prueba diagnóstica para esta enfermedad.

En la periferia, ni la MAO ni la COMT son las responsables esenciales de la terminación de la acción del transmisor, porque la mayor parte de la noradrenalina liberada se recapta rápidamente mediante el NET. Las catecolaminas circulantes generalmente se eliminan mediante una combinación del NET, EMT y la COMT, variando la importancia relativa de estos procesos en función de la sustancia correspondiente. De este modo, la noradrenalina circulante se elimina principalmente mediante el NET, mientras que la adrenalina depende más del EMT. Por otra parte, la isoprenalina no es sustrato para el NET y se elimina mediante una combinación del EMT y la COMT.

El metabolismo por la MAO, como medio de conclusión de la acción del transmisor, es más importante en el sistema nervioso central (v. capítulo 39) que en la periferia, y los ratones defectivos para la MAO muestran una potenciación mayor de la transmisión noradrenérgica en el cerebro que los ratones defectivos para el NET, en los que se ha descrito una disminución notable de las reservas neuronales de noradrenalina (v. Gainetdinov y Caron, 2003). El principal producto de excreción de noradrenalina liberado en el encéfalo es el MHPG.

FÁRMACOS QUE ACTÚAN SOBRE LA TRANSMISIÓN NORADRENÉRGICA

Un gran número de fármacos relevantes, en especial los incluidos en el tratamiento de los trastornos cardiovasculares, respiratorios y psiquiátricos (v. capítulos 21, 22, 28 y 49) afectan a la función de las neuronas noradrenérgicas, actuando sobre receptores adrenérgicos, transportadores o enzimas metabolizadoras de catecolaminas. Las tablas 14.4-14.6 resumen las características de los fármacos más importantes de esta categoría.

FÁRMACOS QUE ACTÚAN SOBRE LOS RECEPTORES ADRENÉRGICOS

La actividad global de estos fármacos depende de su afinidad, de su eficacia y de su selectividad para distintos tipos de receptores adrenérgicos, y se han realizado numerosos estudios con el fin de desarrollar fármacos dotados de las propiedades adecuadas para ciertas indicaciones clínicas. Como consecuencia de ello, los ligandos de receptores adrenérgicos abundan en la farmacopea. Numerosas necesidades clínicas son satisfechas, pues, por fármacos que relajan el músculo liso en diferentes órganos del cuerpo[4] y por los que bloquean los efectos estimulantes del

[3] Los metabolitos de los aldehídos son potencialmente neurotóxicos y se cree que pueden desempeñar alguna función en ciertos trastornos degenerativos del SNC (v. capítulo 40).

[4] Y, a la inversa, la contracción del músculo liso se suele interpretar como una mala noticia. Esta rotunda afirmación no se debe llevar demasiado lejos, aunque el número de excepciones (como los descongestivos nasales y los compuestos que actúan en el ojo) es sorprendentemente bajo. Incluso la adrenalina (que puede salvar la vida en una parada cardíaca) dilata algunos vasos mientras constriñe otros de tejidos menos vitales a corto plazo, como la piel.

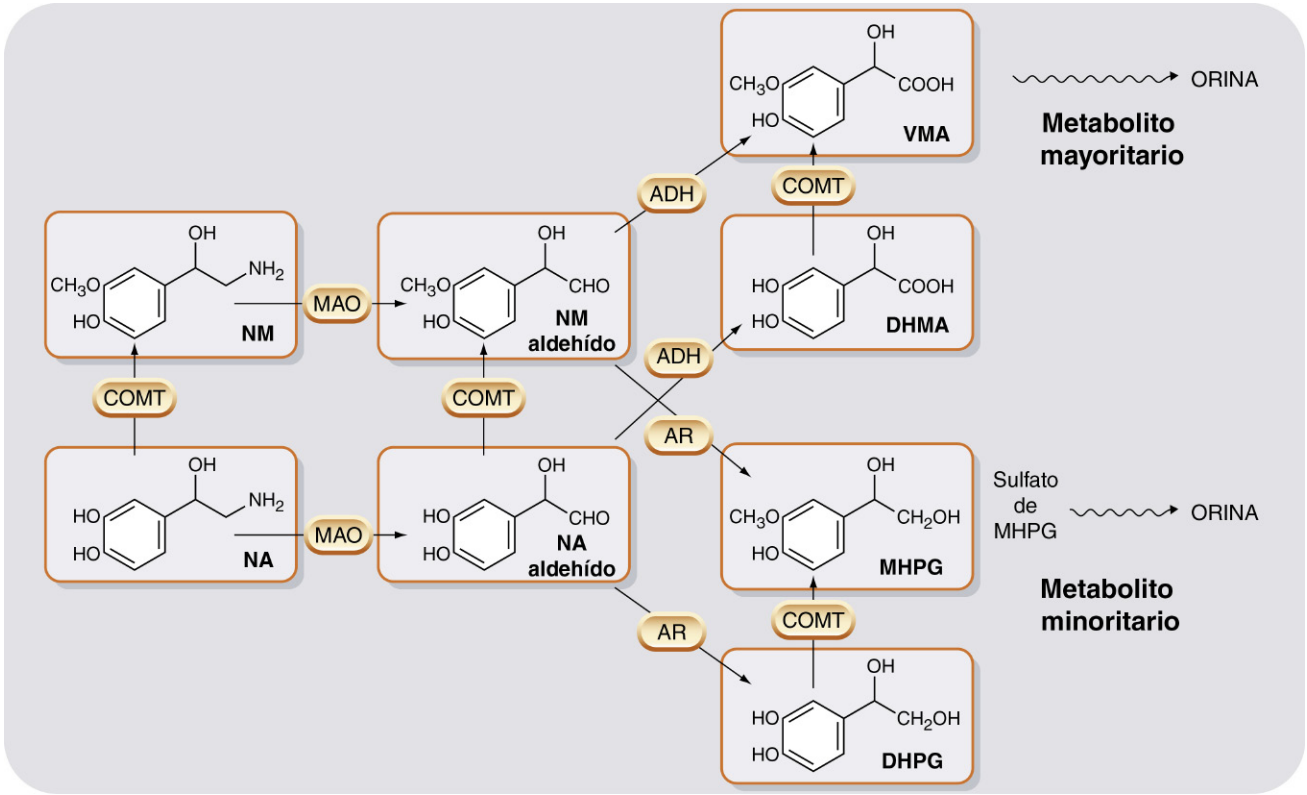


Fig. 14.3 Las principales vías del metabolismo de noradrenalina. Predomina la rama oxidativa (catalizada por ADH), lo que genera VMA como principal metabolito urinario. La rama reductora (catalizada por AR) produce el metabolito menos abundante, MHPG, el cual se conjuga para dar sulfato de MHPG antes de ser excretado. ADH, aldehído deshidrogenasa; AR, aldehído reductasa; COMT, catecol-*O*-metiltransferasa; DHMA, ácido 3,2-dihidroximandélico; DHPG, 3,4-dihidroxifenilglicol; MAO, monoaminooxidasa; MHPG, 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol; NA, noradrenalina; NM, normetanefrina; VMA, ácido vainillilmandélico.

Transmisión noradrenérgica

- La síntesis del transmisor conlleva los siguientes pasos:
  - La L-tirosina se convierte en dopa mediante la tirosina hidroxilasa (paso limitante de la velocidad de síntesis). La tirosina hidroxilasa se encuentra solo en las neuronas catecolaminérgicas.
  - La dopa se convierte en dopamina mediante la dopa descarboxilasa.
  - La dopamina se convierte en noradrenalina mediante la dopamina β-hidroxilasa (DBH), localizada en las vesículas sinápticas.
  - En la médula suprarrenal, la noradrenalina se convierte en adrenalina mediante la feniletanolamina *N*-metiltransferasa.
- Almacenamiento del transmisor: la noradrenalina se almacena en concentraciones elevadas en las vesículas sinápticas junto con ATP, cromogranina A y DBH, los cuales se liberan mediante exocitosis. El transporte de noradrenalina a las vesículas tiene lugar a través de un transportador sensible a reserpina (VMAT). El contenido de noradrenalina en el citosol normalmente es bajo debido a la presencia de monoaminooxidasa en las terminaciones nerviosas.
- La liberación del transmisor se produce normalmente mediante exocitosis mediada por Ca^{2+} desde las varicosidades de la red de terminaciones nerviosas. Existe una liberación no exocítica en respuesta a los fármacos simpaticomiméticos de acción indirecta (p. ej., **anfetamina**), que desplazan la noradrenalina de las vesículas. La noradrenalina se libera a través del transportador NET (transporte inverso).
- La acción del transmisor termina principalmente mediante la recaptación de noradrenalina por las terminaciones nerviosas mediante el transportador NET. El NET es bloqueado por los antidepresivos tricíclicos y la **cocaína.**
- La liberación de noradrenalina está controlada por retroalimentación autoinhibidora mediada por los receptores α_2.
- La cotransmisión aparece en muchas terminaciones nerviosas noradrenérgicas, liberándose simultáneamente con frecuencia ATP y neuropéptido Y junto con noradrenalina. El ATP media la fase precoz de contracción del músculo liso en respuesta a la actividad nerviosa simpática.

sistema nervioso simpático sobre el corazón. Por regla general se intenta evitar la estimulación cardíaca en la enfermedad crónica.

En un sentido amplio, los agonistas de los receptores β-adrenérgicos resultan útiles como relajantes del músculo liso (especialmente en las vías respiratorias), mientras que los antagonistas de los receptores β-adrenérgicos (también denominados β-bloqueantes) se emplean fundamentalmente por sus efectos cardiodepresores. Los antagonistas de los receptores α-adrenérgicos se emplean sobre todo por sus efectos vasodilatadores en las indicaciones cardiovasculares, y también en el tratamiento de la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

hiperplasia prostática. La adrenalina, con su mezcla de acciones estimulantes cardíacas, vasodilatadoras y vasoconstrictoras, tiene relevancia terapéutica únicamente en la parada cardíaca (capítulo 21). Las aplicaciones clínicas de los agonistas selectivos de los receptores α-adrenérgicos son relativamente escasas.

AGONISTAS DE LOS RECEPTORES ADRENÉRGICOS

En la tabla 14.2 se muestran ejemplos de agonistas de los receptores adrenérgicos (también llamados *fármacos simpaticomiméticos de acción directa*) y las características de fármacos concretos se resumen en la tabla 14.4.

Acciones

Los principales efectos fisiológicos mediados por los diferentes tipos de receptores adrenérgicos se resumen en la tabla 14.1.

Músculo liso

Todos los tipos de músculo liso, excepto el del aparato digestivo, se contraen en respuesta a la estimulación de los receptores α_1 mediante la activación del mecanismo de transducción de señales que conduce a la liberación de Ca^{2+} intracelular descrita en el capítulo 4.

Cuando se administran agonistas α de forma sistémica a animales de experimentación o a seres humanos, la acción más importante tiene lugar sobre el músculo liso vascular, especialmente de la piel y los lechos vasculares esplácnicos, que se contraen intensamente. Las grandes arterias y venas, así como las arteriolas, también se contraen, lo que origina una disminución de la distensibilidad vascular, un aumento de la presión venosa central y un incremento de la resistencia periférica. Todos estos factores contribuyen a una elevación de la presión arterial sistólica y diastólica. Algunos lechos vasculares (p. ej., cerebral, coronario y pulmonar) resultan relativamente poco afectados.

En el animal íntegro, los reflejos barorreceptores se activan por la elevación de la presión arterial producida por los agonistas α, lo que causa bradicardia refleja e inhibición de la respiración.

El músculo liso del conducto deferente y de la cápsula esplénica y los músculos retractores palpebrales (o membrana nictitante, en algunas especies) también son estimulados por los agonistas α, por lo que estos órganos se utilizaron con frecuencia en los estudios farmacológicos.

Los receptores α implicados en la contracción del músculo liso son sobre todo del tipo α_1, aunque el músculo liso vascular posee receptores tanto α_1 como α_2. Parece que los receptores α_1 se encuentran cercanos a los lugares de liberación (y son responsables principalmente de la vasoconstricción mediada neuronalmente), mientras que los α_2 se localizan en cualquier punto sobre la superficie de la fibra muscular y son activados por las catecolaminas circulantes.

La estimulación de los receptores β provoca una relajación de la mayoría de los tipos de músculo liso mediante un incremento de la formación de AMPc (v. capítulo 4). Además, la activación del receptor β-adrenérgico intensifica la expulsión de Ca^{2+} y el secuestro intracelular de Ca^{2+}, actuando ambos efectos para reducir las concentraciones libres de Ca^{2+} intracelular.

La relajación generalmente es producida por los receptores β_2, aunque el receptor responsable de este efecto en el músculo liso digestivo no es claramente β_1 o β_2. En el sistema vascular, la vasodilatación mediada por β_2 es principalmente dependiente del endotelio y está mediada por la liberación de óxido nítrico (v. capítulo 20) (especialmente en los seres humanos). Tiene lugar en muchos lechos vasculares y es especialmente pronunciada en el músculo esquelético.

El potente efecto inhibidor del sistema simpático sobre el músculo liso digestivo se debe tanto a los receptores α como β, siendo por tanto raro que los receptores α del aparato digestivo causen relajación, en contraste con la mayoría de las regiones. Este efecto inhibidor es el resultado de la estimulación de los receptores α_2 presinápticos (v. más adelante), lo que inhibe la liberación de transmisores excitadores (p. ej., acetilcolina) por los nervios intramurales, aunque también existen receptores α en las células musculares cuya estimulación hiperpolariza la célula (a través del incremento de la permeabilidad de la membrana al K^+) e inhibe el disparo del potencial de acción. Los esfínteres del aparato digestivo se contraen por la activación del receptor α-adrenérgico.

El músculo liso bronquial se relaja por la activación de los receptores β_2-adrenérgicos, de manera que los agonistas β_2-selectivos son importantes para el tratamiento del asma (v. capítulo 28). El músculo liso uterino responde de forma similar y estos fármacos también se utilizan para retrasar el parto prematuro (capítulo 35). El músculo detrusor de la vejiga se relaja mediante la activación de receptores β_3-adrenérgicos, y recientemente se han introducido agonistas β_3-selectivos en el tratamiento sintomático de la vejiga hiperactiva (v. Sacco y Bientinesi, 2012).

Los receptores α_1-adrenérgicos también median una respuesta trófica de larga duración, importante clínicamente, al estimular la proliferación del músculo liso en varios tejidos, por ejemplo, en los vasos sanguíneos y la glándula prostática. La *hiperplasia prostática benigna* (v. capítulo 35) se trata frecuentemente con α-bloqueantes. Es probable que el «diálogo» entre el receptor α_1-adrenérgico y las vías de señales del factor de crecimiento (v. capítulo 3) contribuya al efecto clínico, además de la mejoría sintomática inmediata que probablemente está mediada por la relajación del músculo liso.

Terminaciones nerviosas

Los receptores adrenérgicos presinápticos están presentes en las terminaciones nerviosas tanto colinérgicas como adrenérgicas (v. capítulos 4 y 12). El principal efecto (mediado por α_2) es inhibidor, pero también se ha descrito una acción facilitadora más débil de los receptores β sobre las terminaciones nerviosas noradrenérgicas.

Corazón

Las catecolaminas, actuando sobre los receptores β_1, ejercen un potente efecto estimulante sobre el corazón (v. capítulo 21). Incrementan tanto la frecuencia cardíaca *(efecto cronótropo)* como la fuerza de contracción *(efecto inótropo)*, lo que da lugar a un notable aumento del gasto cardíaco y del consumo cardíaco de oxígeno. La eficiencia cardíaca se reduce (v. capítulo 21). Las catecolaminas también pueden causar trastornos del ritmo cardíaco que culminan en fibrilación ventricular. (Paradójicamente, aunque tiene gran importancia, la adrenalina se emplea también en el tratamiento de la fibrilación ventricular y otras formas de parada cardíaca; v. capítulo 21). La figura 14.4 muestra el patrón global de respuestas cardiovasculares a la perfusión de catecolaminas en seres humanos, reflejando sus acciones tanto en el corazón como en el sistema vascular.

La hipertrofia cardíaca aparece en respuesta a la activación de los receptores β_1 y α_1 probablemente por un mecanismo similar a la hipertrofia del músculo liso vascular y prostático. Esto puede ser importante en la fisiopatología de la hipertensión arterial y la insuficiencia cardíaca, trastornos asociados con un aumento de la actividad simpática (v. capítulo 21).

Metabolismo

Las catecolaminas estimulan la conversión de los depósitos energéticos (glucógeno y grasa) en combustibles de libre disposición (glucosa y ácidos grasos libres) y causan un incremento de la concentración plasmática de estas últimas sustancias. Los mecanismos bioquímicos detallados (v. revisión de Nonogaki, 2000) varían de unas especies a otras, aunque en la mayor parte de los casos los efectos del metabolismo de los hidratos de carbono en el hígado y el músculo (fig. 14.5) están mediados por los receptores β_1 (y la estimulación de la lipólisis y la termogénesis es producida por los receptores β_3 (v. tabla 14.1). La activación de los receptores α_2 inhibe la secreción de insulina, un efecto que contribuye adicionalmente

Tabla 14.4 Agonistas de los receptores adrenérgicos α y β

Fármaco	Acción principal	Usos/función	Efectos adversos	Aspectos farmacocinéticos	Observaciones
Noradrenalina	Agonista α/β	A veces se usa para la hipotensión en cuidados intensivos Transmisor en las neuronas simpáticas posganglionares y en el SNC	Hipertensión, vasoconstricción, taquicardia (o bradicardia refleja), arritmias ventriculares	Mala absorción oral Eliminación rápida de los tejidos Metabolizado por MAO y COMT $t_{1/2}$ plasmática ~2 min	–
Adrenalina	Agonista α/β	Asma (tratamiento urgente), choque anafiláctico, parada cardíaca Añadido a las soluciones de anestésicos locales Hormona principal de la médula suprarrenal	Como la noradrenalina	Como la noradrenalina Se administra por vía i.m. o s.c. (infusión i.v. en cuidados intensivos)	Véase el capítulo 28
Isoprenalina	Agonista β (no selectivo)	Asma (obsoleto)	Taquicardia, arritmias	Cierta captación tisular, seguida de inactivación (COMT) $t_{1/2}$ plasmática ~2 h	Actualmente se ha sustituido por el salbutamol en el tratamiento del asma (v. capítulo 28)
Dobutamina	Agonista β_1 (no selectivo)	Choque cardiógeno	Arritmias	$t_{1/2}$ plasmática ~2 min Administración i.v.	Véase el capítulo 21
Salbutamol	Agonista β_2	Asma, parto prematuro	Taquicardia, arritmias, temblor, vasodilatación periférica	Administrado por vía oral o en aerosol Se excreta principalmente sin modificarse $t_{1/2}$ plasmática ~4 h	Véase el capítulo 28
Salmeterol	Agonista β_2	Asma	Como el salbutamol	Administrado en aerosol Acción prolongada	El formoterol es similar
Terbutalina	Agonista β_2	Asma Retraso del parto	Como el salbutamol	Mala absorción oral Administrado en aerosol Se excreta principalmente sin modificarse $t_{1/2}$ plasmática ~4 h	Véase el capítulo 28
Clembuterol	Agonista β_2	Acción «anabólica» para aumentar la fuerza muscular	Como el salbutamol	Activo por vía oral Acción prolongada	Uso ilegal en el deporte
Mirabegrón	Agonista β_3	Síntomas de vejiga hiperactiva	Taquicardia	Activo por vía oral, una sola toma al día	Véase el capítulo 29
Fenilefrina	Agonista α_1	Descongestión nasal	Hipertensión, bradicardia refleja	Administrado por vía intranasal Metabolizado por la MAO $t_{1/2}$ plasmática corta	–
Metoxamina	Agonista α (no selectivo)	Descongestión nasal	Como la fenilefrina	Administrado por vía intranasal $t_{1/2}$ plasmática ~1 h	–
Clonidina	Agonista parcial α_2	Hipertensión, migraña	Mareo, hipotensión ortostática, edema y aumento de peso, hipertensión de rebote	Buena absorción oral Se excreta sin modificarse y en forma de conjugado $t_{1/2}$ plasmática ~12 h	Véase el capítulo 21

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

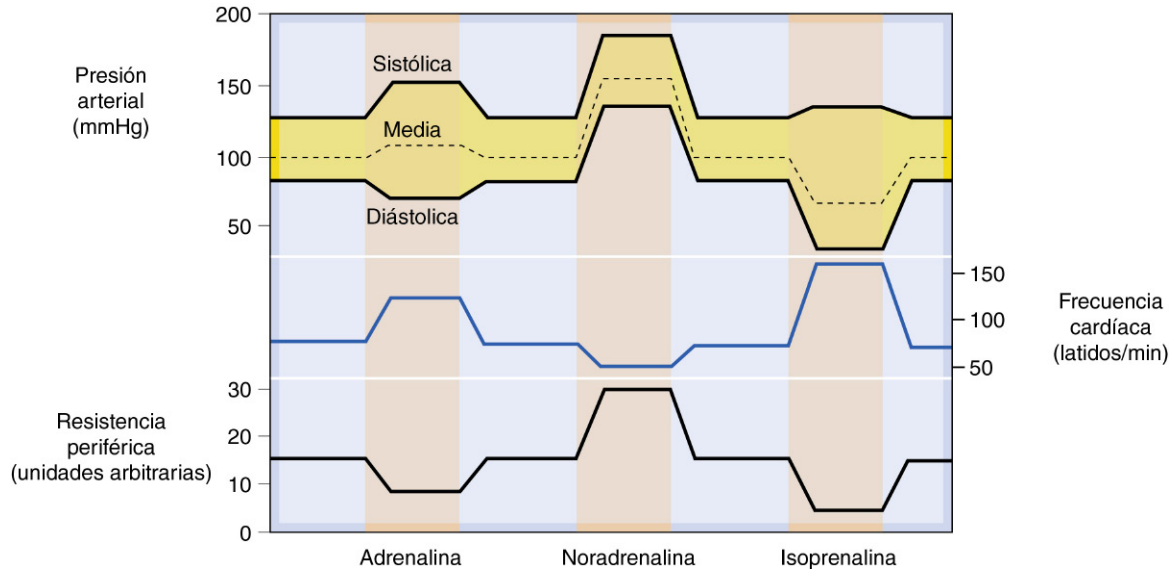


Fig. 14.4 Representación esquemática de los efectos cardiovasculares de la infusión intravenosa de adrenalina, noradrenalina e isoprenalina en seres humanos. La noradrenalina (predominantemente α-agonista) causa vasoconstricción e incremento de la tensión sistólica y diastólica con bradicardia refleja. La isoprenalina (β-agonista) es un vasodilatador, pero aumenta intensamente la fuerza de contracción y la frecuencia cardíacas. La presión arterial media disminuye. La adrenalina combina ambas acciones.

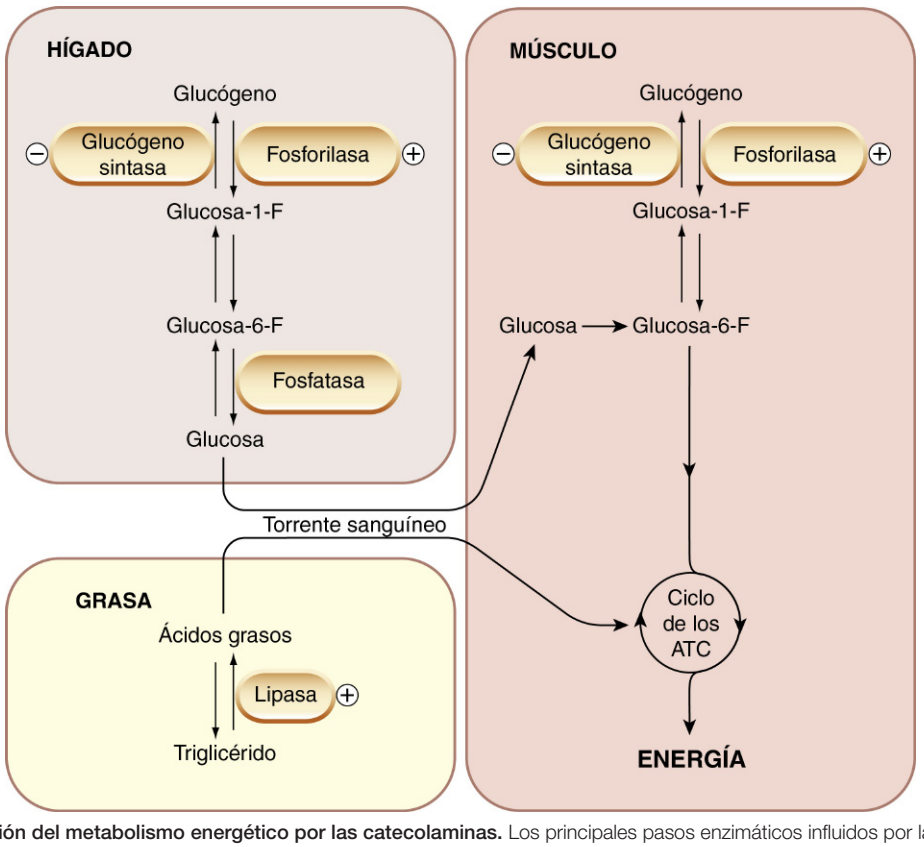


Fig. 14.5 Regulación del metabolismo energético por las catecolaminas. Los principales pasos enzimáticos influidos por la activación de los receptores β-adrenérgicos están indicados por los signos + y –, que significan estimulación e inhibición, respectivamente. El efecto global consiste en movilizar los depósitos de glucógeno y grasa para cubrir las demandas energéticas.

a la hiperglucemia. Además, se inhibe la síntesis de *leptina* por el tejido adiposo (v. capítulo 32). La hiperglucemia inducida por adrenalina en seres humanos se bloquea completamente por una combinación de antagonistas α y β, pero no por cada uno de ellos por separado.

Otros efectos

El músculo esquelético se ve influenciado por la adrenalina, al actuar sobre los receptores β_2, aunque el efecto es bastante menos espectacular que en el corazón. La tensión de las fibras de contracción rápida (músculo blanco) aumenta por la acción

de la adrenalina, especialmente cuando el músculo está fatigado, mientras que la contracción las fibras de contracción lenta (músculo rojo) se reduce. Estos efectos dependen de la acción sobre las proteínas contráctiles más que sobre la membrana y su mecanismo se comprende poco. En seres humanos, la adrenalina y otros agonistas β_2 causan un temblor marcado: los estremecimientos que acompañan al miedo, la excitación o la utilización excesiva de agonistas β_2 (p. ej., **salbutamol**) en el tratamiento del asma son algunos ejemplos de este hecho. Probablemente es consecuencia de un incremento de la descarga de los husos musculares acoplado al efecto sobre la cinética de contracción de las fibras, combinándose estos efectos para generar una inestabilidad del control reflejo de la longitud muscular. Los β-bloqueantes se utilizan en ocasiones para controlar el temblor patológico. Se considera que la tendencia a las arritmias cardíacas asociada a los agonistas β_2 se debe, parcialmente, a una hipopotasemia producida por aumento de la captación de K^+ por parte del músculo esquelético. Los agonistas β_2 también causan cambios a largo plazo en la expresión de las proteínas del retículo sarcoplásmico que controlan la cinética de contracción y, por tanto, incrementan la frecuencia y la fuerza de contracción del músculo esquelético. El **clembuterol,** un fármaco «anabolizante» utilizado ilícitamente por los deportistas para mejorar el rendimiento (v. capítulo 58), es un agonista β_2 que actúa de esta forma.

La liberación de histamina por el tejido pulmonar humano y del cobaya en respuesta a una prueba de anafilaxia (v. capítulo 17) se inhibe por las catecolaminas, actuando aparentemente sobre los receptores β_2-adrenérgicos.

Los linfocitos y otras células del sistema inmunitario también expresan receptores adrenérgicos (principalmente de tipo β). Los agonistas de los receptores β-adrenérgicos inhiben la proliferación de los linfocitos, la muerte celular mediada por linfocitos, y la síntesis de muchas citocinas. La importancia fisiológica y clínica de estos efectos aún no ha sido dilucidada. Para una revisión de los efectos del sistema nervioso simpático sobre la función inmunitaria, véase Elenkov et al., 2000.

Agonistas de los receptores adrenérgicos

- Tanto la **noradrenalina** como la **adrenalina** muestran una selectividad relativamente escasa por los receptores adrenérgicos.
- Los agonistas α_1-selectivos incluyen la **fenilefrina** y la **oximetazolina.**
- Los agonistas α_2-selectivos comprenden la **clonidina** y la **α-metilnoradrenalina.** Causan una reducción de la presión arterial, en parte por la inhibición de la liberación de noradrenalina y en parte por una acción central. La metilnoradrenalina se forma como falso transmisor a partir de **metildopa,** que se desarrolló como un fármaco hipotensor (ahora muy obsoleto, excepto en la gestación).
- Entre los agonistas β_1-selectivos figura la **dobutamina.** El incremento de la contractilidad cardíaca puede ser útil clínicamente, pero todos los agonistas β_1 pueden causar arritmias cardíacas.
- Los agonistas β_2-selectivos incluyen el **salbutamol, la terbutalina** y el **salmeterol,** utilizados principalmente por su acción broncodilatadora en el asma.
- Un agonista β_3 selectivo, el **mirabegrón,** se usa para tratar la vejiga hiperactiva; los agonistas β_3 promueven la lipólisis y tienen potencial en el tratamiento de la obesidad.

Aplicaciones clínicas

Las principales aplicaciones clínicas de los agonistas de los receptores adrenérgicos se resumen en el cuadro clínico siguiente y en la tabla 14.4, siendo la más importante su uso en el tratamiento del asma (capítulo 28).

Aplicaciones clínicas de los agonistas de receptores adrenérgicos

- Sistema cardiovascular:
  - Parada cardíaca: **adrenalina.**
  - Choque cardiógeno (v. capítulo 22): **dobutamina** (agonista β_1).
- Anafilaxia (hipersensibilidad aguda; v. capítulos 17 y 28): **adrenalina.**
- Aparato respiratorio:
  - Asma (capítulo 28): agonistas selectivos de los receptores β_2 **(salbutamol, terbutalina, salmeterol, formoterol).**
  - Descongestión nasal: gotas que contienen **oximetazolina** o **efedrina** para su utilización a corto plazo.
- Otras indicaciones:
  - **Adrenalina:** con anestésicos locales para prolongar su acción (v. capítulo 43).
  - Parto prematuro (**salbutamol;** v. capítulo 35).
  - Agonistas α_2 (p. ej., **clonidina**): reducción de la presión arterial (capítulo 22) y la presión intraocular; como adyuvante en el síndrome de abstinencia en adictos (capítulo 49, tabla 49.3); reducción de los sofocos menopáusicos, y reducción de la frecuencia de los ataques de migraña (capítulo 15). El síndrome de Tourette, caracterizado por tics múltiples y salvas de lenguaje malsonante, es una indicación no aprobada.
  - Agonista β_3, **mirabegrón:** para tratar la urgencia miccional, aumento de la frecuencia de micciones e incontinencia (síntomas de la vejiga hiperactiva).

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES ADRENÉRGICOS

Los principales antagonistas de los receptores adrenérgicos se enumeran en la tabla 14.2; en la tabla 14.5, más adelante, se proporciona información adicional. La mayor parte son selectivos por los receptores α o β y muchos también son selectivos de subtipo.

Antagonistas de los receptores α-adrenérgicos

Los principales grupos de antagonistas de los receptores α-adrenérgicos o α-bloqueantes son:

- No selectivos entre subtipos (p. ej., **fenoxibenzamina, fentolamina**).
- Selectivos α_1 (p. ej., **prazosina, doxazosina, terazosina**).
- Selectivos α_2 (p. ej., **yohimbina, idazoxán**).

Además, los *derivados ergóticos* (p. ej., **ergotamina, dihidroergotamina**) bloquean los receptores α y tienen otras muchas acciones, principalmente sobre los receptores 5-HT. Se tratan en el capítulo 15. Su acción sobre los receptores α-adrenérgicos tiene interés farmacológico pero no se utilizan terapéuticamente.

Antagonistas no selectivos de los receptores α-adrenérgicos

La **fenoxibenzamina** no es específica de los receptores α-adrenérgicos y también antagoniza las acciones de acetilcolina, histamina y 5-HT. Tiene una duración de acción prolongada porque se une de forma covalente al receptor. La **fentolamina** es más

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 14.5 Antagonistas de los receptores adrenérgicos

Fármaco	Acción principal	Usos/función	Efectos adversos	Aspectos farmacocinéticos	Observaciones
Antagonistas de los receptores α-adrenérgicos					
Fenoxibenzamina	Antagonista α (no selectivo, irreversible) Inhibidor del NET	Feocromocitoma	Hipotensión ortostática, taquicardia, congestión nasal, impotencia	Buena absorción oral $t_{1/2}$ plasmática ~12 h	Su acción dura más que la presencia de fármaco en el plasma debido a su unión covalente al receptor
Fentolamina	Antagonista α (no selectivo), vasodilatador	Apenas se usa	Como la fenoxibenzamina	Administrado habitualmente por vía i.v. $t_{1/2}$ plasmática ~2 h	
Prazosina	Antagonista α_1	Hipertensión	Como la fenoxibenzamina, pero menos taquicardia	Buena absorción oral Metabolizado en el hígado $t_{1/2}$ plasmática ~4 h	La doxazosina y la terazosina son similares, pero de acción más prolongada Véase el capítulo 22
Tamsulosina	Antagonista α_{1A} («uroselectivo»)	Hiperplasia prostática	Ausencia de eyaculación	Buena absorción oral $t_{1/2}$ plasmática ~5 h	Selectivo para los receptores α_{1A}-adrenérgicos
Yohimbina	Antagonista α_2	No se usa clínicamente Presuntamente afrodisíaco	Excitación, hipertensión	Buena absorción oral Metabolizado en el hígado $t_{1/2}$ plasmática ~4 h	
Antagonistas de los receptores β-adrenérgicos					
Propranolol	Antagonista β (no selectivo)	Angina, hipertensión, arritmias cardíacas, ansiedad, temblor, glaucoma	Broncoconstricción, insuficiencia cardíaca, extremidades frías, cansancio y depresión, hipoglucemia	Absorción oral Extenso metabolismo de primer paso Unido a proteínas plasmáticas en ~90% $t_{1/2}$ plasmática ~4 h	El timolol es similar y se usa principalmente para tratar el glaucoma Véase el capítulo 21
Alprenolol	Antagonista β (no selectivo) (agonista parcial)	Como el propranolol	Como el propranolol	Absorción oral Metabolizado en el hígado $t_{1/2}$ plasmática ~4 h	El oxprenolol y el pindolol son similares Véase el capítulo 21
Metoprolol	Antagonista β_1	Angina, hipertensión, arritmias	Como el propranolol, menos riesgo de broncoconstricción	Absorción oral Metabolizado principalmente en el hígado $t_{1/2}$ plasmática ~3 h	El atenolol es similar, con una semivida mayor Véase el capítulo 21
Nebivolol	Antagonista β_1 Promueve la síntesis de óxido nítrico	Hipertensión	Cansancio, cefalea	Absorción oral $t_{1/2}$ ~10 h	–
Butoxamina	Antagonista β_2 selectivo Agonista α débil	Sin aplicaciones clínicas	–	–	–
Antagonistas mixtos (α/β)					
Labetalol	Antagonista α/β	Hipertensión en la gestación	Hipotensión ortostática, broncoconstricción	Absorción oral Conjugado en el hígado $t_{1/2}$ plasmática ~4 h	Véanse los capítulos 21 y 22
Carvedilol	Antagonista α_1/β	Insuficiencia cardíaca	Igual que otros β-bloqueantes Empeoramiento inicial de la insuficiencia cardíaca Insuficiencia renal	Absorción oral $t_{1/2}$ ~10 h	Sus acciones adicionales podrían contribuir al beneficio clínico Véase el capítulo 21

selectiva, pero se une de forma reversible y su acción es corta. En seres humanos, estos fármacos causan un descenso de la presión arterial (debido al bloqueo de la vasoconstricción mediada por los receptores α-adrenérgicos) e hipotensión postural. Aumentan el gasto cardíaco y la frecuencia cardíaca. Esta es una respuesta refleja a la disminución de la presión arterial mediada por los receptores β. El bloqueo concomitante de los receptores α_2-adrenérgicos tiende a incrementar la liberación de noradrenalina, que tiene el efecto de intensificar la taquicardia refleja que aparece con cualquier fármaco hipotensor. La fenoxibenzamina conserva aún una aplicación (de enorme utilidad) en la preparación quirúrgica de pacientes con *feocromocitoma* (v. capítulo 22); su antagonismo irreversible y, por consiguiente, la disminución del efecto máximo del agonista en la curva dosis-respuesta (v. capítulo 2, fig. 2.4) son beneficiosos en una situación en la que la manipulación quirúrgica del tumor pudiera liberar una cantidad considerable de aminas presoras al torrente circulatorio.

El **labetalol** y el **carvedilol**[5] son fármacos bloqueantes adrenérgicos mixtos, α_1 y β, aunque clínicamente actúan de forma predominante sobre los receptores β. Se ha obtenido mucho del hecho de que combinen ambas actividades en una molécula. Para un farmacólogo, acostumbrado a situar la especificidad de acción en primer lugar en la lista de virtudes farmacológicas elementales, esto puede parecer más un paso atrás que hacia delante. El carvedilol se emplea principalmente para tratar la hipertensión arterial y la insuficiencia cardíaca (v. capítulos 21 y 22); el labetalol se utiliza para tratar la hipertensión arterial en la gestación.

Antagonistas α_1-selectivos

La **prazosina** fue el primer antagonista α_1-selectivo. Ahora se prefieren fármacos similares con una semivida más larga (p. ej., **doxazosina**, **terazosina**), que tienen la ventaja de permitir una sola dosis diaria. Son muy selectivos para los receptores α_1-adrenérgicos y causan vasodilatación y disminución de la presión arterial, pero menos taquicardia que los antagonistas no selectivos de los receptores α, posiblemente porque no aumentan la liberación de noradrenalina en las terminaciones nerviosas simpáticas. Puede aparecer hipotensión ortostática, pero es menos problemática que en el caso de la prazosina, de acción más corta.

Los antagonistas de los receptores α_1 provocan una relajación del músculo liso del cuello vesical y la cápsula prostática, lo que resulta útil en los pacientes con retención urinaria asociada a *hipertrofia prostática benigna.* La **tamsulosina,** un antagonista de los receptores α_{1A}, presenta cierta selectividad por la vejiga y causa menos hipotensión que otros fármacos, como la prazosina, que actúan sobre los receptores α_{1B} para controlar el tono vascular.

Se cree que los receptores α_{1A} intervienen en la hipertrofia patológica del músculo liso prostático y vascular y también en la hipertrofia cardíaca que aparece en la hipertensión arterial y en la insuficiencia cardíaca. La utilización de antagonistas selectivos de subtipos de los receptores α_{1A} para tratar estos procesos crónicos está en investigación.

Antagonistas α_2-selectivos

La **yohimbina** es un alcaloide natural; se han sintetizado varios análogos sintéticos, como el **idazoxán.** Estos fármacos se utilizan experimentalmente para analizar los subtipos de receptores α, y la yohimbina, probablemente en virtud de su efecto vasodilatador, ha disfrutado históricamente de una cierta notoriedad como afrodisíaco, aunque no se emplea terapéuticamente.

Aplicaciones clínicas generales y efectos adversos de los antagonistas de los receptores α-adrenérgicos

Las principales indicaciones de los antagonistas de los receptores α-adrenérgicos se relacionan con sus acciones cardiovasculares y se resumen en el cuadro clínico (v. más adelante). Se han probado con muchos fines, pero tienen aplicaciones terapéuticas limitadas. En la hipertensión arterial, los α-bloqueantes no selectivos son inadecuados debido a su tendencia a producir taquicardia, arritmias cardíacas y síntomas digestivos. Sin embargo, los antagonistas selectivos de los receptores α_1 son útiles clínicamente (especialmente la **doxazosina** y la **terazosina,** dos compuestos de acción prolongada). No afectan de forma apreciable a la función cardíaca y la hipotensión postural es menos problemática que con la prazosina o los α-bloqueantes no selectivos. Forman parte del tratamiento de la hipertensión arterial, en el que se añaden al tratamiento con fármacos de primera y segunda línea, aunque no se administran como compuestos de primera línea (v. capítulo 22). A diferencia de otros antihipertensivos, producen una disminución del colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y un incremento del colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL), ambos de magnitud moderada (v. capítulo 23), aunque la importancia clínica de estos efectos ostensiblemente beneficiosos es incierta. Se utilizan también para controlar la retención urinaria en la hipertrofia prostática benigna.

El *feocromocitoma* es un tumor secretor de catecolaminas del tejido cromafín, causante de hipertensión grave, inicialmente episódica. La forma más eficaz de controlar la presión arterial es una combinación de antagonistas de los receptores α- y β-adrenérgicos. El tumor puede extirparse quirúrgicamente y es esencial bloquear los receptores α y β antes de iniciar la cirugía para evitar los efectos de una súbita liberación de catecolaminas cuando se moviliza el tumor. Para esta indicación resulta eficaz la asociación de fenoxibenzamina y atenolol.

[5]El carvedilol es también un agonista sesgado que actúa a través de la vía de las arrestinas (capítulo 3).

Antagonistas de los receptores α-adrenérgicos

- Los fármacos que bloquean los receptores α_1 y α_2-adrenérgicos (p. ej., **fenoxibenzamina, fentolamina**) fueron utilizados en un tiempo para producir vasodilatación en el tratamiento de la vasculopatía periférica; ahora son obsoletos en gran medida.
- Los antagonistas α_1-selectivos (p. ej., **prazosina, doxazosina, terazosina**) se usan para tratar la hipertensión y la hipertrofia prostática benigna. Sus efectos adversos son hipotensión ortostática, incontinencia de esfuerzo e impotencia.
- La **tamsulosina** es α_{1A}-selectivo y actúa principalmente sobre el aparato genitourinario. Se usa para tratar la hipertrofia prostática benigna y es posible que cause menos hipotensión ortostática que otros agonistas α_1.
- La **yohimbina** es un antagonista α_2-selectivo. No se utiliza clínicamente.

Aplicaciones clínicas de los antagonistas de los receptores α-adrenérgicos

- Hipertensión arterial grave (v. capítulo 22): antagonistas α_1-selectivos (p. ej., **doxazosina**) en combinación con otros fármacos.
- Hipertrofia prostática benigna (p. ej., **tamsulosina,** un antagonista selectivo de los receptores α_{1A}).
- Feocromocitoma: **fenoxibenzamina** (antagonista irreversible) como preparación para la cirugía.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Antagonistas de los receptores β-adrenérgicos

Los antagonistas de los receptores β-adrenérgicos o β-bloqueantes constituyen un importante grupo de fármacos. Se descubrieron por primera vez en 1958, 10 años después de que Ahlquist hubiera postulado la existencia de los receptores β-adrenérgicos. El primer compuesto, la **dicloroisoprenalina,** tenía una potencia bastante escasa y era un agonista parcial. El desarrollo posterior condujo al **propranolol,** que es mucho más potente y es un antagonista puro que bloquea por igual los receptores β_1 y β_2. Las ventajas clínicas potenciales de los fármacos con cierta actividad agonista parcial o con selectividad por los receptores β_1, llevó al desarrollo del **practolol** (selectivo para los receptores β_1, pero retirado por su toxicidad), **oxprenolol** y **alprenolol** (no selectivos, con considerable actividad agonista parcial) y **atenolol** (β_1-selectivo sin actividad agonista). Dos nuevos fármacos son el **carvedilol** (un antagonista no selectivo de los receptores β-adrenérgicos que también antagoniza los receptores α_1) y el **nebivolol** (un antagonista β_1-selectivo que produce igualmente vasodilatación induciendo la producción de óxido nítrico endotelial; v. capítulo 20). Ambas moléculas son más eficaces que los antagonistas convencionales de los receptores β en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (v. capítulo 21). Los compuestos más importantes se muestran en la tabla 14.5. La mayor parte de los β-bloqueantes son inactivos sobre los receptores β_3, por lo que no influyen en la lipólisis.

Acciones

Las acciones farmacológicas de los β-bloqueantes pueden deducirse de la tabla 14.1. Los efectos que originan en los seres humanos dependen del grado de actividad simpática y son leves en los sujetos en reposo. Los efectos más importantes tienen lugar sobre el sistema cardiovascular y el músculo liso bronquial (v. capítulos 21, 22 y 28).

En una persona sana en reposo, el propranolol causa cambios discretos de la frecuencia cardíaca, gasto cardíaco y presión arterial, pero reduce notablemente el efecto del ejercicio o el nerviosismo sobre estas variables (fig. 14.6). Los fármacos con actividad agonista parcial, como el oxprenolol, incrementan la frecuencia cardíaca en reposo, y la reducen durante el ejercicio. La tolerancia máxima al ejercicio disminuye considerablemente en sujetos normales, en parte debido a la limitación de la respuesta cardíaca y en parte porque disminuye la vasodilatación mediada por β-adrenoceptores en el músculo esquelético. El flujo coronario se reduce, pero menos que el consumo miocárdico de oxígeno, de modo que la oxigenación miocárdica mejora, un efecto importante en el tratamiento de la angina de pecho (v. capítulo 21). En sujetos normales, la reducción de la fuerza de contracción del corazón no es importante, pero puede tener consecuencias importantes en los pacientes con cardiopatías (v. más adelante).

Un efecto importante, y en cierto modo inesperado, de los β-bloqueantes es su acción antihipertensiva (v. capítulo 22). Los pacientes con hipertensión (aunque no los sujetos normotensos) muestran una reducción gradual de la presión arterial que requiere varios días para desarrollarse completamente. El mecanismo es complejo e implica:

- Disminución del gasto cardíaco.
- Reducción de la liberación de renina por las células yuxtaglomerulares del riñón.
- Una acción central, que reduce la actividad simpática.

El carvedilol y el nebivolol (v. anteriormente) disponen de una eficacia especialmente alta en la disminución de la presión arterial gracias a sus propiedades vasodilatadoras adicionales.

El bloqueo del efecto facilitador de los receptores β-adrenérgicos presinápticos sobre la liberación de adrenalina (v. tabla 14.1) también puede contribuir al efecto antihipertensivo. El efecto antihipertensivo de los β-bloqueantes es muy útil clínicamente. Puesto que se preserva la vasoconstricción refleja, la hipotensión postural e inducida por el ejercicio es menos problemática que con muchos otros antihipertensivos.

Muchos β-bloqueantes ejercen un efecto antiarrítmico importante sobre el corazón (v. capítulo 21).

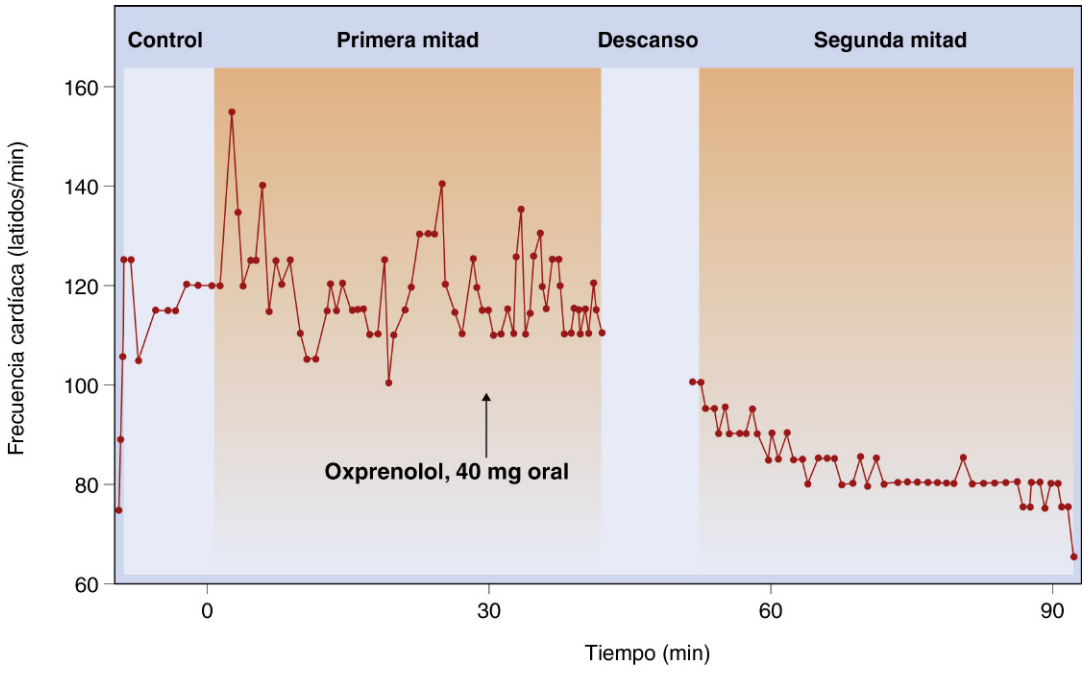


Fig. 14.6 **Frecuencia cardíaca registrada de forma continua en un espectador de un partido de fútbol en vivo que muestra el efecto del antagonista de los receptores β-adrenérgicos oxprenolol.** *(Tomado de Taylor SH, Meeran MK 1973. In: Burley et al. (Eds) New Perspectives in Beta-Blockade. CIBA Laboratories, Horsham.)*

La resistencia de las vías respiratorias en sujetos normales solo aumenta ligeramente por los β-bloqueantes y no tiene consecuencias. En pacientes asmáticos, los β-bloqueantes (como el propranolol) pueden causar una broncoconstricción grave que no responde a las dosis habituales de fármacos como el salbutamol o la adrenalina. Este peligro es menor con los antagonistas β_1-selectivos, pero ninguno es tan selectivo como para poder ignorar este riesgo.

A pesar de la implicación de los receptores β en las acciones hiperglucémicas de la adrenalina, los β-bloqueantes solo causan cambios metabólicos mínimos en sujetos normales. No afectan al inicio de la hipoglucemia tras una inyección de insulina, pero en cierto modo retrasan la recuperación de de la glucemia. En pacientes diabéticos, el uso de β-bloqueantes aumenta la probabilidad de hipoglucemia inducida por el ejercicio porque la liberación de glucosa hepática que desencadena normalmente la adrenalina se encuentra disminuida.

Antagonistas β-adrenérgicos



- No selectivos entre los receptores β_1 y β_2: **propranolol, alprenolol, oxprenolol.**
- β_1-selectivos: **atenolol, nebivolol.**
- **Alprenolol** y **oxprenolol** presentan actividad agonista parcial.
- Muchas indicaciones clínicas (v. cuadro clínico, más adelante).
- Importantes riesgos como broncoconstricción, bradicardia e insuficiencia cardíaca (posiblemente menor con agonistas parciales).
- Los efectos secundarios incluyen frialdad de extremidades, insomnio, depresión, fatiga.
- Algunos muestran un metabolismo de primer paso rápido, por lo que su biodisponibilidad es mala.
- Algunos fármacos (p. ej., **labetalol, carvedilol**) inhiben tanto los receptores α-adrenérgicos como los β-adrenérgicos.

Aplicaciones clínicas

Las principales indicaciones de los β-bloqueantes están asociadas a sus efectos sobre el sistema cardiovascular y se tratan en los capítulos 21 y 22. Se resumen en el cuadro clínico.

La utilización de los β-bloqueantes en la insuficiencia cardíaca merece una mención especial, ya que la opinión clínica acerca de estos fármacos ha dado un giro de 180°. Los pacientes con cardiopatías pueden depender en cierto modo de la actividad simpática sobre el corazón para mantener un gasto cardíaco adecuado, y su eliminación mediante bloqueo de los receptores β producirá un cierto grado de reagudización de la insuficiencia cardíaca, por lo que la aplicación de estos compuestos en sujetos con esta entidad se consideraba incorrecta. En teoría, los fármacos con actividad agonista parcial (p. ej., oxprenolol, alprenolol) ofrecen una ventaja ya que pueden, por su propia acción, mantener un grado de activación de los receptores β_1 al tiempo que atenúan la respuesta cardíaca al incremento de la actividad nerviosa simpática o a la adrenalina circulante. Los ensayos clínicos, sin embargo, no han mostrado hasta el momento una clara ventaja de estos fármacos para reducir la incidencia de la insuficiencia cardíaca, y uno de esos fármacos (el **xamoterol,** retirado por ese motivo), con una actividad agonista especialmente notable, claramente empeoraba la situación.

Paradójicamente, los β-bloqueantes cada vez se usan más en dosis bajas para tratar la insuficiencia cardíaca bien compensada, y hay datos que demuestran claramente beneficios en la supervivencia de pacientes cuidadosamente seleccionados (capítulo 22), aunque inicialmente existe el riesgo de empeorar el cuadro (Bristow, 2011). El **carvedilol** se emplea a menudo con este fin. El éxito ha dado lugar a la propuesta de que los β-bloqueantes quizás sean útiles también en el tratamiento crónico de los pacientes con asma estable, pero esto sigue suscitando controversias.

Aplicaciones clínicas de los antagonistas de los receptores β-adrenérgicos



- Cardiovasculares (v. capítulos 21 y 22):
  - Angina de pecho.
  - Infarto de miocardio y después del infarto.
  - Prevención de arritmias recidivantes (especialmente si están desencadenadas por activación simpática).
  - Insuficiencia cardíaca (en pacientes bien compensados).
  - Hipertensión arterial (han dejado de ser fármacos de primera elección; capítulo 22).
- Otras indicaciones:
  - Glaucoma (p. ej., colirios de **timolol**).
  - Tirotoxicosis (capítulo 34), como complemento del tratamiento definitivo (p. ej., preoperatorio).
  - Ansiedad (capítulo 44), para controlar los síntomas somáticos asociados a la hiperactividad simpática (p. ej., palpitaciones, temblor).
  - Profilaxis de la migraña (capítulo 15).
  - Temblor esencial benigno (un trastorno familiar).

Efectos adversos

Los principales efectos adversos de los β-bloqueantes derivan de su acción bloqueante de los receptores.

Broncoconstricción. La broncoconstricción tiene poca importancia en ausencia de enfermedad de las vías respiratorias, pero en los pacientes asmáticos este efecto puede ser muy llamativo y potencialmente mortal. También es clínicamente importante en los pacientes con otras formas de neumopatía obstructiva (p. ej., bronquitis crónica, enfisema), aunque el balance riesgo-beneficio podría favorecer su uso con cautela en pacientes concretos. Como mencionamos, se ha propuesto la hipótesis de que los β-bloqueantes serían realmente útiles en el tratamiento de pacientes asmáticos estables.

Depresión cardíaca. Puede aparecer depresión cardíaca, que produce signos de insuficiencia cardíaca, en particular en ancianos. A menudo, el estado de los pacientes aquejados de insuficiencia cardíaca que reciben β-bloqueantes (v. anteriormente) empeora a lo largo de las primeras semanas de tratamiento hasta la aparición de sus efectos beneficiosos.

Bradicardia. La bradicardia sinusal puede progresar a bloqueo cardíaco potencialmente mortal y puede aparecer en pacientes con cardiopatía coronaria, especialmente cuando están siendo tratados con antiarrítmicos que alteran la conducción cardíaca (v. capítulo 21).

Hipoglucemia. La liberación de glucosa en respuesta a la adrenalina es una estrategia segura para los pacientes diabéticos y otros individuos propensos a las crisis hipoglucémicas. La respuesta simpática a la hipoglucemia ocasiona síntomas (especialmente taquicardia) que avisan a los pacientes de la necesidad de ingerir hidratos de carbono (generalmente bebida azucarada). La utilización de β-bloqueantes reduce estos síntomas, de modo que es más probable que una hipoglucemia incipiente pase desapercibida. Existe una ventaja teórica con la utilización de fármacos β_1-selectivos, ya que la liberación de glucosa del hígado está controlada por los receptores β_2.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Astenia. Es probable que este efecto se deba a la reducción del gasto cardíaco y de la perfusión muscular durante el ejercicio. Es un síntoma común en los sujetos tratados con β-bloqueantes.

Frialdad de las extremidades. Deriva posiblemente de una pérdida de la vasodilatación mediada por los receptores β-adrenérgicos en los vasos cutáneos y es un efecto frecuente. En teoría, los fármacos β_1-selectivos deberían originar este efecto con menos probabilidad, pero no está claro que esto sea así en la práctica.

Otros efectos adversos asociados a los β-bloqueantes no son claramente un resultado del bloqueo β-adrenérgico. Uno de ellos consiste en la aparición de pesadillas que ocurren sobre todo con los fármacos muy liposolubles, como el propranolol, que penetran fácilmente en el encéfalo.

▼Hay varios factores adicionales que hacen que la farmacología de los receptores β-adrenérgicos sea más complicada de lo que parece a primera vista y que pueden tener implicaciones en el uso clínico de β-bloqueantes.

- Diversos fármacos que actúan sobre los receptores adrenérgicos presentan características de agonistas parciales (v. capítulo 2), es decir, bloquean los receptores y ejercen un efecto antagonista de las acciones de los agonistas puros, aunque también presentan un ligero efecto agonista. Algunos fármacos que bloquean los receptores β-adrenérgicos (p. ej., **alprenolol, oxprenolol**) en condiciones de reposo producen aumento de la frecuencia cardíaca, al tiempo que se oponen a la taquicardia inducida por la estimulación simpática. Ello se ha interpretado como un efecto agonista parcial, aunque existen evidencias de que mecanismos distintos de la activación de los receptores β pueden contribuir a la taquicardia.
- El alto grado de especificidad por los receptores observado para algunos compuestos en animales de laboratorio rara vez se encuentra en el ser humano.
- Aunque en corazones normales la estimulación cardíaca es mediada por receptores β_1, en la insuficiencia cardíaca (v. capítulo 21) los receptores β_2 contribuyen de manera significativa.
- Existen evidencias de que los agonistas y agonistas parciales de los receptores β-adrenérgicos pueden actuar no solo a través de la formación de AMPc, sino también a través de otras vías de transducción de señal (p. ej., la vía de la proteína cinasa activada por mitógenos [MAP cinasa]; v. capítulo 3). Asimismo, existen indicios de que la contribución relativa de estas señales es distinta para los diferentes fármacos. Además, las vías muestran diferentes niveles de activación constitutiva que se ven reducidos por los ligandos que actúan como agonistas inversos. Los antagonistas de los receptores β-adrenérgicos presentan un comportamiento diverso en lo que respecta a estas propiedades; en realidad, los fármacos clasificados como agonistas parciales pueden activar una vía y bloquear otra (v. Baker et al., 2003).
- En los seres humanos se registran variantes genéticas de los receptores β_1 y β_2-adrenérgicos, que influyen en los efectos agonistas y antagonistas (v. Brodde, 2008).

FÁRMACOS QUE ACTÚAN SOBRE LAS NEURONAS NORADRENÉRGICAS

En este capítulo se hace hincapié en la transmisión simpática periférica. Sin embargo, los mismos principios son aplicables al SNC (v. capítulo 37), donde también actúan muchos de los fármacos mencionados aquí. En la tabla 14.6 se resumen los fármacos y mecanismos principales.

FÁRMACOS QUE ACTÚAN SOBRE LA SÍNTESIS DE NORADRENALINA

Solo algunos fármacos clínicamente importantes actúan directamente sobre la síntesis de noradrenalina. Algunos ejemplos son la **α-metiltirosina**, que inhibe la tirosina hidroxilasa, y la **carbidopa,** un derivado hidracínico de la dopa, que inhibe la dopa descarboxilasa y se emplea en el tratamiento del parkinsonismo (v. capítulo 40).

La **metildopa,** utilizada ocasionalmente en el tratamiento de la hipertensión arterial durante la gestación (v. capítulo 22), es captada por las neuronas noradrenérgicas, donde se convierte en el falso transmisor α-metilnoradrenalina. Esta sustancia no sufre desaminación en la neurona por la MAO, de modo que se acumula y desplaza a la noradrenalina de las vesículas sinápticas. La α-metilnoradrenalina es liberada de la misma forma que noradrenalina, es menos activa que esta sobre los receptores α_1-adrenérgicos y, por tanto, menos eficaz para causar vasoconstricción. En cambio es más activa sobre los receptores adrenérgicos presinápticos (α_2), por lo que el mecanismo de retroalimentación autoinhibidora actúa más intensamente de lo normal y reduce así la liberación del transmisor por debajo de los niveles normales. Ambos efectos (así como el efecto central, probablemente causado por el mismo mecanismo celular) contribuyen a la acción hipotensora. Tiene efectos secundarios típicos de los fármacos antiadrenérgicos de acción central (p. ej., sedación), así como el riesgo de provocar reacciones hemolíticas inmunitarias y toxicidad hepática, por lo que es poco utilizada, salvo en el caso de hipertensión arterial al final de la gestación, en la que hay una experiencia considerable con su uso sin datos de toxicidad fetal.

La **6-hidroxidopamina** (idéntica a dopamina excepto porque posee un grupo hidroxilo extra) es una neurotoxina del tipo «caballo de Troya». Es captada selectivamente por las terminaciones nerviosas noradrenérgicas, donde se convierte en una quinona reactiva que destruye la terminación nerviosa y provoca una «simpatectomía química». Los cuerpos celulares sobreviven y la inervación simpática finalmente se recupera. El fármaco es útil con fines experimentales, pero no tiene aplicaciones clínicas. Cuando se inyecta directamente en el encéfalo, destruye selectivamente las terminaciones nerviosas que la captan (es decir, dopaminérgicas, noradrenérgicas y adrenérgicas), pero no alcanza el cerebro cuando se administra por vía sistémica.

La **MPTP** (**1-metil-4-fenil-1,2,3,5-tetrahidropiridina;** v. capítulo 40) es una neurotoxina selectiva similar que actúa sobre las neuronas dopaminérgicas.

La **dihidroxifenilserina** (L-DOPS) está actualmente en investigación para tratar los estados de hipotensión asociados con reducción de la síntesis de noradrenalina. Atraviesa la barrera hematoencefálica y puede considerarse un profármaco catecolaminérgico que se convierte en noradrenalina directamente por la dopa descarboxilasa, obviando el paso de hidroxilación catalizado por la DBH. Eleva la presión arterial debido al aumento de la liberación de noradrenalina.

FÁRMACOS QUE ACTÚAN SOBRE EL ALMACENAMIENTO DE NORADRENALINA

La **reserpina** es un alcaloide del arbusto *Rauwolfia* que se ha empleado durante siglos en la India para el tratamiento de los trastornos mentales. La reserpina, a concentraciones muy bajas, bloquea el transporte de noradrenalina y otras aminas hacia el interior de las vesículas sinápticas al bloquear el transportador vesicular de monoaminas. Por tanto, se acumula noradrenalina en el citoplasma, donde es degradada por la MAO. El contenido de noradrenalina de los tejidos cae hasta un nivel bajo y se bloquea la transmisión simpática. La reserpina también causa una depleción de 5-HT y dopamina de las neuronas del cerebro en las que estas aminas son transmisoras (v. capítulo 39). La reserpina solo se usa ahora experimentalmente, pero en un tiempo fue utilizada como antihipertensivo; sus efectos centrales, especialmente depresión, que probablemente derivan de la afectación de la transmisión noradrenérgica y mediada por 5-HT en el cerebro (v. capítulo 47), constituyen un serio problema.

FÁRMACOS QUE ACTÚAN SOBRE LA LIBERACIÓN DE NORADRENALINA

Los fármacos pueden actuar sobre la liberación de noradrenalina de cuatro formas principales:

- Bloqueando directamente la liberación (bloqueantes de las neuronas noradrenérgicas).

Tabla 14.6 Fármacos que afectan a la síntesis, liberación o captación de noradrenalina

Fármaco	Acción principal	Usos/función	Efectos adversos	Aspectos farmacocinéticos	Observaciones
Fármacos que afectan a la síntesis de NA					
α-metil-p-tirosina	Inhibe la tirosina hidroxilasa	En ocasiones se usa en el feocromocitoma	Hipotensión, sedación	–	–
Carbidopa	Inhibe la dopa descarboxilasa	Se usa en combinación con la levodopa para prevenir los efectos periféricos	–	Absorción oral No llega al encéfalo	Véase el capítulo 40
Metildopa	Falso precursor del transmisor	Hipertensión en la gestación	Hipotensión, somnolencia, diarrea, impotencia, reacciones de hipersensibilidad	Absorción oral lenta Se excreta sin modificar o en forma de conjugado $t_{1/2}$ plasmática ~6 h	Véase el capítulo 22
L-dihidroxifenilserina (L-DOPS)	Convertida en NA por la dopa descarboxilasa, aumenta la síntesis y liberación de NA	Hipotensión ortostática	Desconocidos	Buena absorción oral Duración de la acción ~6 h	Actualmente en ensayos clínicos
Fármacos que liberan NA (aminas simpaticomiméticas de acción indirecta)					
Tiramina	Liberación de NA	Sin aplicaciones clínicas Presente en varios alimentos	Como la noradrenalina	Normalmente destruida en el intestino por la MAO No llega al encéfalo	Véase el capítulo 47
Anfetamina	Liberación de NA, inhibidora de MAO y NET, estimulante del SNC	Usada como estimulante del SNC en la narcolepsia, así como (paradójicamente) en niños hiperactivos Supresor del apetito Droga de abuso	Hipertensión, taquicardia, insomnio Psicosis aguda en sobredosis Dependencia	Buena absorción oral Llega libremente al encéfalo Se excreta sin modificar en la orina $t_{1/2}$ plasmática ~12 h, dependiendo del flujo y el pH urinarios	Véase el capítulo 48 El metilfenidato y la atomoxetina son similares (usados por sus efectos sobre el SNC; v. capítulo 49)
Efedrina	Liberación de NA, agonista β, acción estimulante débil del SNC	Descongestión nasal	Igual que la anfetamina, pero menos pronunciados	Similares a los de anfetamina	Contraindicada junto con inhibidores de la MAO
Fármacos que inhiben la liberación de NA					
Reserpina	Vacía los depósitos de NA al inhibir el VMAT	Hipertensión (obsoleto)	Como la metildopa Además, depresión, parkinsonismo, ginecomastia	Mala absorción oral Metabolizada lentamente $t_{1/2}$ plasmática ~100 h Se excreta en la leche	El efecto antihipertensivo se desarrolla lentamente y persiste una vez suspendido el fármaco
Guanetidina	Inhibe la liberación de NA También causa depleción de NA y puede lesionar irreversiblemente las neuronas NA	Hipertensión (obsoleto)	Como la metildopa Hipertensión en la primera administración	Mala absorción oral Excretada fundamentalmente sin modificar en la orina $t_{1/2}$ plasmática ~100 h	Los inhibidores del NET previenen su acción
Fármacos que afectan a la captación de NA					
Imipramina	Bloquea el NET Tiene además una acción tipo atropina	Depresión	Efectos secundarios como la atropina Arritmias cardíacas en sobredosis	Buena absorción oral Unida a proteínas plasmáticas en un 95% Convertida en el metabolito activo (desmetilimipramina) $t_{1/2}$ plasmática ~4 h	La desipramina y la amitriptilina son similares Véase el capítulo 47
Cocaína	Anestésico local; bloquea el NET Estimulante del SNC	Anestésico local apenas usado Droga de abuso muy importante	Hipertensión, excitación, convulsiones, dependencia	Buena absorción oral o intranasal	Véanse los capítulos 43 y 49

COMT, catecol-*O*-metiltransferasa; MAO, monoaminooxidasa; NA, noradrenalina; VMAT, transportador vesicular de monoaminas; NET, transportador neuronal de noradrenalina.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

- Estimulando la liberación de noradrenalina en ausencia de despolarización de la terminación nerviosa (simpaticomiméticos de acción indirecta).
- Interaccionando con los receptores presinápticos que inhiben o refuerzan indirectamente la liberación estimulada por la despolarización. Algunos ejemplos son los α_2-agonistas (v. anteriormente), la angiotensina II, la dopamina y las prostaglandinas.
- Incrementando o disminuyendo los depósitos disponibles de noradrenalina (p. ej., reserpina, v. anteriormente; inhibidores de la MAO, v. capítulo 47).

FÁRMACOS BLOQUEANTES DE LAS NEURONAS NORADRENÉRGICAS

Los fármacos bloqueantes de las neuronas noradrenérgicas (p. ej., **guanetidina**) se descubrieron por primera vez a mediados de los años cincuenta cuando se buscaban alternativas a los bloqueantes ganglionares para su utilización en el tratamiento de la hipertensión arterial. El principal efecto de la guanetidina consiste en inhibir la liberación de noradrenalina de las terminaciones nerviosas simpáticas. Tiene un efecto escaso sobre la médula suprarrenal y nulo sobre las terminaciones nerviosas que liberan transmisores distintos de la noradrenalina. Otros fármacos muy similares son el **bretilio,** la **betanidina** y la **debrisoquina** (que tienen interés principalmente como herramientas para el estudio del metabolismo de los fármacos; v. capítulo 11).

Acciones

Los fármacos de este tipo reducen o anulan la respuesta de los tejidos a la estimulación nerviosa simpática, pero no influyen en los efectos (o pueden potenciarlos) de la noradrenalina circulante.

La acción de guanetidina sobre la transmisión noradrenérgica es compleja. Se acumula selectivamente en las terminaciones nerviosas noradrenérgicas, siendo sustrato para el NET (v. tabla 14.6). Su actividad bloqueante inicial depende de la alteración de la conducción del impulso en las terminaciones nerviosas mediante su acumulación selectiva. Su acción se evita con algunos fármacos, como los *antidepresivos tricíclicos* (v. capítulo 47), que bloquean el NET.

La guanetidina también se concentra en las vesículas sinápticas por medio del transportador vesicular VMAT, posiblemente interfiriendo en su capacidad para experimentar exocitosis, y también desplazando la noradrenalina. De esta forma, causa una depleción gradual y de larga duración de noradrenalina en las terminaciones nerviosas simpáticas, que es similar al efecto de reserpina.

Administrada en dosis altas, la guanetidina causa una lesión estructural de las neuronas noradrenérgicas, lo que probablemente ocurre debido a la acumulación del fármaco en elevadas concentraciones en las terminaciones. Por tanto, puede utilizarse como una neurotoxina selectiva.

La guanetidina, betanidina y debrisoquina ya no se utilizan clínicamente como consecuencia de la introducción de antihipertensivos más potentes. Aunque es extremadamente eficaz para reducir la presión arterial, produce efectos secundarios graves asociados a la pérdida de los reflejos simpáticos. Los más problemáticos consisten en hipotensión postural, diarrea, congestión nasal e insuficiencia eyaculatoria.

AMINAS SIMPATICOMIMÉTICAS DE ACCIÓN INDIRECTA

Mecanismo de acción y relaciones estructura-actividad

Los fármacos más importantes de la categoría de las aminas simpaticomiméticas de acción indirecta son la **tiramina,** la **anfetamina** y la **efedrina,** que están relacionadas estructuralmente con la noradrenalina. El grupo de fármacos de acciones similares que se utilizan por sus efectos centrales (v. capítulo 48) incluye el **metilfenidato** y la **atomoxetina.**

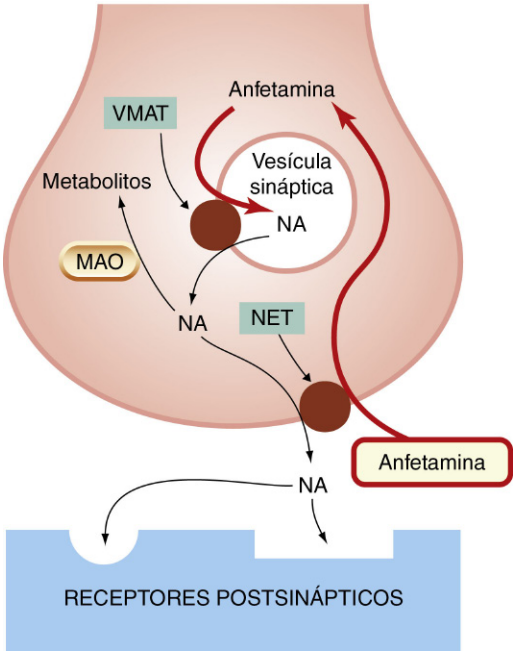


Fig. 14.7 Mecanismo de acción de la anfetamina, una amina simpaticomimética de acción indirecta. La anfetamina entra en la terminación nerviosa mediante el transportador de noradrenalina (NET) y penetra en la vesícula sináptica a través del transportador vesicular de monoaminas (VMAT), intercambiándose con noradrenalina (NA), la cual se acumula en el citosol. Parte de la NA es degradada por la monoaminooxidasa (MAO) en la terminación nerviosa y parte sale de ella, intercambiándose con la anfetamina mediante el NET, para actuar sobre los receptores postsinápticos. La anfetamina también reduce la recaptación de NA a través del transportador, lo que intensifica así la acción de la NA liberada.

Estos fármacos tan solo ejercen una acción débil sobre los receptores adrenérgicos, si bien se parecen lo suficiente a la noradrenalina como para ser transportados a las terminaciones nerviosas por el NET. Una vez en el interior de las terminaciones nerviosas, son captados hacia las vesículas por el VMAT en intercambio con la noradrenalina, la cual escapa hacia el citosol. Parte de la noradrenalina citosólica es degradada por la MAO, mientras que el resto escapa a través del NET, intercambiándose con la monoamina extraña, para actuar sobre los receptores postsinápticos (fig. 14.7). La exocitosis no interviene en este proceso de liberación, de modo que estas acciones no requieren la presencia de Ca^{2+}. Estos fármacos no son totalmente específicos en sus acciones y actúan en parte mediante un efecto directo sobre los receptores adrenérgicos, en parte inhibiendo el NET (lo que potencia el efecto de la noradrenalina liberada) y en parte inhibiendo la MAO.

Como cabría esperar, los efectos de estos fármacos están muy influidos por otros fármacos que modifican la transmisión noradrenérgica. Así, la reserpina y la 6-hidroxidopamina anulan sus efectos al vaciar de noradrenalina las terminaciones. Los inhibidores de la MAO, sin embargo, potencian intensamente sus efectos evitando la inactivación del transmisor desplazado de las vesículas al citosol. La inhibición de la MAO intensifica especialmente la acción de la tiramina porque esta sustancia es por sí misma un sustrato para la MAO. Normalmente, la tiramina de la dieta es destruida por la MAO de la pared intestinal y el hígado antes de alcanzar la circulación sistémica. Cuando se inhibe la MAO se evita esto y la ingestión

de alimentos ricos en tiramina, como queso curado (p. ej., Brie francés), puede provocar una elevación súbita y peligrosa de la presión arterial. Los inhibidores del NET, como la **imipramina** (v. tabla 14.6), interfieren en los efectos de las aminas simpaticomiméticas de acción indirecta al evitar su captación hacia las terminaciones nerviosas.

Estos fármacos, especialmente la anfetamina, tienen efectos importantes sobre el SNC (v. capítulo 48), que dependen de su capacidad para liberar de las terminaciones nerviosas cerebrales no solo noradrenalina, sino también 5-HT y dopamina. Una característica importante de los efectos de las aminas simpaticomiméticas de acción indirecta es que se desarrolla una tolerancia importante. Las dosis repetidas de anfetamina o tiramina, por ejemplo, producen respuestas vasopresoras progresivamente menores. Esto probablemente es causado por la depleción de los depósitos disponibles de noradrenalina. Con la administración repetida también surge una tolerancia similar a los efectos centrales, lo que contribuye a la tendencia de la anfetamina y los fármacos relacionados a causar dependencia.

Acciones

Las acciones periféricas de las aminas simpaticomiméticas de acción indirecta incluyen broncodilatación, elevación de la presión arterial, vasoconstricción periférica, aumento de la frecuencia cardíaca y de la fuerza de contracción miocárdica e inhibición de la motilidad intestinal. Tienen importantes acciones centrales que explican su significativo potencial de abuso y sus limitadas aplicaciones terapéuticas (v. capítulos 48 y 58). Excepto la efedrina, que aún se emplea en ocasiones como descongestionante nasal debido a que tiene una acción central mucho menor, estos fármacos ya no se usan por sus efectos simpaticomiméticos periféricos.

INHIBIDORES DE LA RECAPTACIÓN DE NORADRENALINA

La recaptación de la noradrenalina liberada mediante el NET es el mecanismo más importante por el cual termina su acción. Muchos fármacos inhiben este transporte y por tanto refuerzan los efectos tanto de la actividad nerviosa simpática como de la noradrenalina circulante. El NET no es responsable de la eliminación de la adrenalina circulante, de modo que estos fármacos no influyen en las respuestas a esta amina.

La principal clase de fármacos cuya acción fundamental consiste en inhibir el NET son los *antidepresivos tricíclicos* (v. capítulo 47), por ejemplo, la **imipramina.** Estos fármacos ejercen su efecto esencial sobre el SNC, pero también causan taquicardia y arritmias cardíacas, lo que refleja su efecto periférico sobre la transmisión simpática. La **cocaína,** conocida principalmente por la tendencia al abuso (capítulo 49) y su actividad anestésica local (capítulo 43), potencia la transmisión simpática causando taquicardia y aumento de la presión arterial (y con el uso crónico, miocardiopatía e hipertrofia cardíaca). Sus efectos centrales de euforia y excitación (capítulo 48) probablemente son una manifestación del mismo mecanismo actuando en el encéfalo. La cocaína potencia intensamente las acciones de la noradrenalina en los animales de experimentación o en tejidos aislados siempre que las terminaciones nerviosas simpáticas estén intactas.

Muchos fármacos que actúan principalmente sobre otros pasos de la transmisión simpática también inhiben el NET en cierto grado, posiblemente porque la molécula transportadora tiene una similitud estructural con otros lugares de reconocimiento de noradrenalina, como receptores y enzimas de degradación.

El transportador extraneuronal de monoaminas EMT, que es importante para eliminar la adrenalina circulante del torrente sanguíneo, no se ve afectada por la mayor parte de los fármacos que bloquean el NET. Sin embargo, es inhibido por la **fenoxibenzamina** y también por varios *corticoesteroides* (v. capítulo 26). Esta acción de los corticoesteroides puede tener cierta relevancia en su efecto terapéutico en enfermedades como el asma, aunque probablemente es de importancia mínima.

Los principales lugares de acción de los fármacos que actúan sobre la transmisión adrenérgica se resumen en la figura 14.8.

Fármacos que actúan sobre las terminaciones nerviosas noradrenérgicas

- Los fármacos que inhiben la síntesis de noradrenalina (NA) son:
  - **α-metiltirosina:** bloquea la tirosina hidroxilasa, no utilizada clínicamente.
  - **Carbidopa:** bloquea la dopa descarboxilasa y se emplea en el tratamiento del parkinsonismo (v. capítulo 40); poco efecto sobre la síntesis de NA.
- **Metildopa:** da lugar a un falso transmisor (metilnoradrenalina) que es un potente α_2-agonista, causando por tanto una intensa retroalimentación inhibidora presináptica (también acciones centrales). Su uso como antihipertensivo está limitado hoy en día principalmente a la gestación.
- **Reserpina:** bloquea la acumulación de NA mediada por VMAT en las vesículas, agotando así los depósitos de NA y bloqueando la transmisión. Eficaz en la hipertensión arterial, pero puede causar una depresión grave. Clínicamente obsoleta.
- Los bloqueantes de las neuronas noradrenérgicas (p. ej., **guanetidina, betanidina**) se concentran selectivamente en las terminaciones y las vesículas (por medio del NET y el VMAT, respectivamente). Bloquean la liberación del transmisor, en parte por una acción anestésica local. Eficaces en la hipertensión arterial, pero causan efectos secundarios graves (hipotensión postural, diarrea, congestión nasal, etc.), por lo que ahora se utilizan poco.
- **6-hidroxidopamina:** selectivamente neurotóxica para las neuronas noradrenérgicas porque es captada por ellas y convertida en un metabolito tóxico. Utilizada experimentalmente para destruir las neuronas noradrenérgicas, pero no clínicamente.
- Las aminas simpaticomiméticas de acción indirecta (p. ej., **anfetamina, efedrina, tiramina**) se acumulan mediante el NET y desplazan la NA de las vesículas permitiendo su liberación. El efecto se intensifica mucho mediante la inhibición de la monoaminooxidasa (MAO), lo que puede originar una hipertensión arterial grave tras la ingestión de alimentos ricos en tiramina en los pacientes tratados con inhibidores de la MAO.
- Los simpaticomiméticos de acción indirecta estimulan el sistema nervioso central. El **metilfenidato** y la **atomoxetina** forman parte del tratamiento del trastorno de déficit de atención-hiperactividad.
- Los fármacos que inhiben el NET son la **cocaína** y los **antidepresivos tricíclicos.** Los efectos simpáticos se intensifican con estos fármacos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

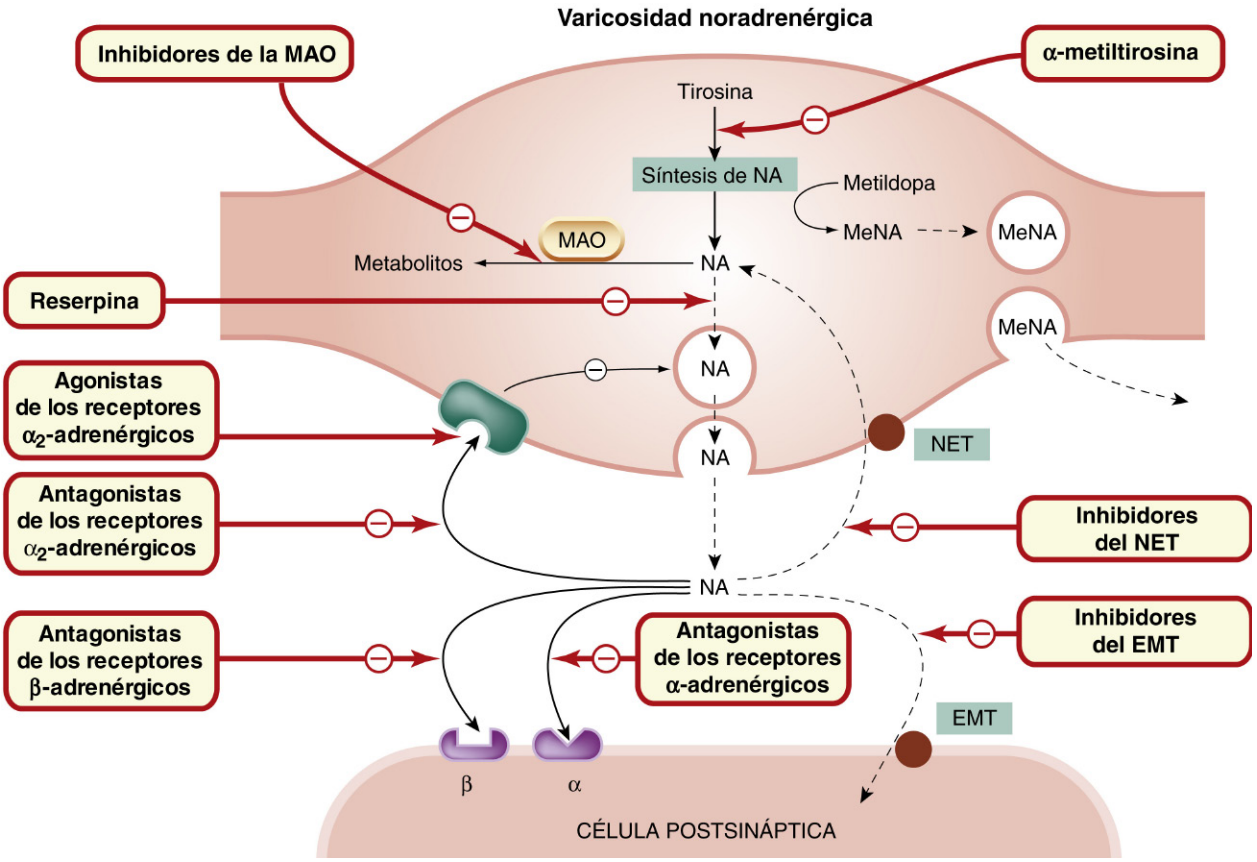


Fig. 14.8 Diagrama general de una terminación nerviosa noradrenérgica que muestra los lugares de acción de los fármacos.
EMT, transportador extraneuronal de monoaminas; MAO, monoaminooxidasa; MeNA, metilnoradrenalina; NA, noradrenalina; NET, transportador neuronal de noradrenalina.

BIBLIOGRAFÍA Y LECTURAS RECOMENDADAS

General

Cooper, J.R., Bloom, F.E., Roth, R.H., 2002. The Biochemical Basis of Neuropharmacology. eighth ed. Oxford University Press, New York. (*Excellent standard textbook*)

Robertson, D.W. (Ed.), 2004. Primer on the Autonomic Nervous System. Academic Press, New York. (*An excellent comprehensive textbook on all aspects, including pharmacology, of the autonomic nervous system. By no means elementary despite its title*)

Receptores adrenérgicos

Alexander, S.P.H., et al., 2013. Concise Guide to Pharmacology. Br. J. Pharmacol. 170, 1459-1867. (*Summary articles on all major drug targets, including adrenoceptors, transporters and enzymes involved in catecholamine metabolism. A valuable reference source - not for casual reading*)

Baker, J.G., Hall, I.P., Hill, S.J., 2003. Agonist and inverse agonist actions of β-blockers at the human β_2-adrenoceptor provide evidence for agonist-directed signalling. Mol. Pharmacol. 64, 1357-1369. (*β-blockers differ in their ability to activate and block cAMP and mitogen-activated protein kinase pathways, possibly explaining why some are better than others in treating heart disease*)

Brodde, O., 2008. β1- and β2-Adrenoceptor polymorphisms and cardiovascular diseases. Fund. Clin. Pharmacol. 22, 107-125. (*Comprehensive review of possible genetic influences on human response to drugs acting on β-adrenoceptors*)

Elenkov, I.J., Wilder, R.L., Chrousos, G.P., et al., 2000. The sympathetic nerve - an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. Pharmacol. Rev. 52, 595-638. (*Detailed catalogue of effects of catecholamines and the sympathetic nervous system on the immune system*)

Gainetdinov, R.R., Caron, M.G., 2003. Monoamine transporters: from genes to behaviour. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 43, 261-284. (*Review article focusing on the characteristics of transgenic mice lacking specific monoamine transporters*)

Gilsbach, R., Hein, L., 2012. Are the pharmacology and physiology of α_2 adrenoceptors determined by α_2-heteroreceptors and autoreceptors respectively? Br. J. Pharmacol. 165, 90-102. (*Argues for the significance of auto- versus heteroreceptors in mediating the physiological functions of α_2-adrenoceptors and the pharmacological functions of α_2-adrenoceptor agonist drugs respectively*)

Guimaraes, S., Moura, D., 2001. Vascular adrenoceptors: an update. Pharmacol. Rev. 53, 319-356. (*Review describing the complex roles of different adrenoceptors in blood vessels*)

Kahsai, A.W., Xiao, K.H., Rajagopal, S., et al., 2011. Multiple ligand-specific conformations of the beta(2)-adrenergic receptor. Nature Chem. Biol. 7, 692-700. (*Contrary to two-state models for receptor activity, there is significant variability in receptor conformations induced by different ligands, which has significant implications for the design of new therapeutic agents*)

Philipp, M., Hein, L., 2004. Adrenergic receptor knockout mice: distinct functions of 9 receptor subtypes. Pharm. Ther. 101, 65-74.

Sacco, E., Bientinesi, R., 2012. Mirabegron: a review of recent data and its prospects in the management of overactive bladder. Ther. Adv. Urol. 4, 315-324. (*Pharmacology of a selective β_3-adrenoceptor agonist, licensed to treat symptoms of overactive bladder*)

Otras cuestiones

Bristow, M.R., 2011. Treatment of chronic heart failure with beta-adrenergic receptor antagonists: a convergence of receptor pharmacology and clinical cardiology. Circ. Res. 109, 1176-1194. (*Argues that there is: 'ample room to improve antiadrenergic therapy, through novel approaches exploiting the nuances of receptor biology and/or intracellular signaling, as well as through pharmacogenetic targeting'*)

Eisenhofer, G., Kopin, I.J., Goldstein, D.S., 2004. Catecholamine metabolism: a contemporary view with implications for physiology and medicine. Pharmacol. Rev. 56, 331-349. (*Review that dismisses a number of fallacies concerning the routes by which catecholamines from different sources are metabolised and excreted*)

Nonogaki, K., 2000. New insights into sympathetic regulation of glucose and fat metabolism. Diabetologia 43, 533-549. (*Review of the complex adrenoceptor-mediated effects on the metabolism of liver, muscle and adipose tissue; up to date, but not a particularly easy read*)

5-hidroxitriptamina y farmacología de la migraña

15

RESUMEN

La 5-hidroxitriptamina (5-HT) es un neurotransmisor muy importante en el encéfalo y la periferia, y también una hormona local. Describiremos su síntesis, almacenamiento y liberación, y su implicación en la fisiopatología de tres trastornos (migraña, síndrome carcinoide e hipertensión pulmonar). También nos ocuparemos de la farmacología de los numerosos fármacos que actúan sobre los receptores 5-HT.

5-HIDROXITRIPTAMINA

El factor biológicamente activo de bajo peso molecular detectado originalmente en extractos de intestino («enteramina») y en el suero sanguíneo («serotonina») fue en último término identificado químicamente como *5-hidroxitriptamina.* En la actualidad, los términos «5-HT» y «serotonina» se utilizan indistintamente. Posteriormente se detectó 5-HT en el sistema nervioso central (SNC) y se comprobó que actúa como neurotransmisor y como hormona local en el sistema vascular periférico. En palabras de un experto, la 5-HT parece estar «implicada en todo pero no ser responsable de nada», una especie de mediador sin cartera. Este capítulo aborda el metabolismo, la distribución y las funciones fisiológicas de la 5-HT en la periferia, así como los diferentes tipos de receptores 5-HT y los fármacos que actúan sobre ellos. En los capítulos 39, 46 y 47 se presenta información adicional acerca de la importancia de la 5-HT en el cerebro y su relación con los trastornos psiquiátricos y las acciones de los psicofármacos. El capítulo 30 se ocupa de los compuestos que modulan la acción de 5-HT en el intestino.

DISTRIBUCIÓN, BIOSÍNTESIS Y DEGRADACIÓN

La 5-HT se encuentra en mayor concentración en tres órganos:

- *En la pared del intestino.* Aproximadamente el 90% de la cantidad total del organismo está presente en las células *enterocromafines* del intestino (células endocrinas con propiedades especiales de tinción). Estas células proceden de la cresta neural, remedan las de la médula suprarrenal, y están intercaladas con las células mucosas, principalmente en el estómago y el intestino delgado. Parte de la 5-HT se encuentra también en las células nerviosas del plexo mientérico, donde actúa como un neurotransmisor excitador (v. capítulos 12 y 30).
- *En la sangre.* Las plaquetas contienen concentraciones elevadas de 5-HT. La acumulan desde el plasma mediante un sistema de transporte activo y la liberan de sus gránulos citoplásmicos cuando se agregan (y de aquí proviene la elevada concentración de 5-HT en el suero de la sangre coagulada; v. capítulo 24).
- *En el SNC.* La 5-HT es un transmisor en el SNC y existe en concentraciones elevadas en regiones localizadas del mesencéfalo. Su importancia funcional se trata en el capítulo 39.

Aunque la 5-HT está presente en la dieta, su mayor parte se metaboliza antes de entrar en el torrente sanguíneo. La 5-HT endógena se origina por biosíntesis mediante una vía similar a la de noradrenalina (v. capítulo 14), excepto porque el precursor aminoácido es *triptófano* en lugar de tirosina (fig. 15.1). El triptófano se convierte en 5-hidroxitriptófano (en las células cromafines y las neuronas, pero no en las plaquetas) mediante la acción de la *triptófano hidroxilasa,* una enzima limitada a las células productoras de 5-HT. El 5-hidroxitriptófano se descarboxila después a 5-HT mediante una *descarboxilasa de aminoácidos* universal que también participa en la síntesis de catecolaminas (capítulo 14) e histamina (capítulo 17). Las plaquetas (y las neuronas) poseen un mecanismo de captación de 5-HT de elevada afinidad. Las plaquetas se cargan de 5-HT a medida que pasan a través de la circulación intestinal, donde la concentración local es relativamente alta. Los mecanismos de síntesis, almacenamiento, liberación y recaptación de 5-HT son muy similares a los de noradrenalina y muchos fármacos influyen indistintamente en ambos procesos (v. capítulo 14). Sin embargo, se han desarrollado *inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina* (ISRS) que desempeñan un destacado papel como antidepresivos (v. capítulos 44 y 47). Con frecuencia, la 5-HT se almacena en las neuronas y las células cromafines como un cotransmisor, junto con varias hormonas peptídicas como *somatostatina, sustancia P* o *polipéptido intestinal vasoactivo* (capítulo 18).

La degradación de 5-HT (v. fig. 15.1) tiene lugar principalmente mediante una desaminación oxidativa catalizada por la *monoaminooxidasa A,* seguida de una oxidación a *ácido 5-hidroxiindolacético* (5-HIAA), de nuevo la misma vía que la del catabolismo de noradrenalina. El 5-HIAA se excreta en la orina y sirve como indicador de la síntesis de 5-HT en el organismo. Esto se utiliza, por ejemplo, en el diagnóstico del síndrome carcinoide.

EFECTOS FARMACOLÓGICOS

Las acciones de 5-HT son numerosas y complejas y existe una considerable variación entre las especies. Esta complejidad refleja la multitud de subtipos de receptores 5-HT. Los principales lugares de acción son los siguientes.

Aparato digestivo. La mayor parte de los subtipos de receptores 5-HT están presentes en el intestino, con excepción de los de la familia $5\text{-HT}_{5/6}$. Solamente un 10% de la 5-HT intestinal se localiza en las neuronas, en las que actúa como neurotransmisor, mientras que la proporción restante se halla en las células enterocromafines, las cuales actúan como sensores que transducen información acerca del estado del intestino. Estas células liberan 5-HT hacia la *lámina propia*. Las respuestas observadas son muy complejas. Se remite al lector al estudio de Beattie y Smith (2008) para acceder a una referencia reciente y completa sobre el tema. En un sentido amplio, los receptores 5-HT están presentes en la mayor parte de los componentes neuronales del sistema nervioso entérico, así como en el músculo liso, las células secretoras y otras células. Su principal función es regular el peristaltismo, la motilidad intestinal, la secreción y la sensibilidad visceral.

La amplia distribución del *transportador de serotonina* (SERT), el cual capta de manera rápida y eficaz la 5-HT extracelular para restringir sus efectos, pone de manifiesto la relevancia de la 5-HT en el aparato digestivo. Inhibidores de este transportador, como los ISRS (capítulo 47), pueden exacerbar la acción de la 5-HT en el intestino, lo que explicaría algunos de los efectos secundarios habituales de estos fármacos, entre los

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

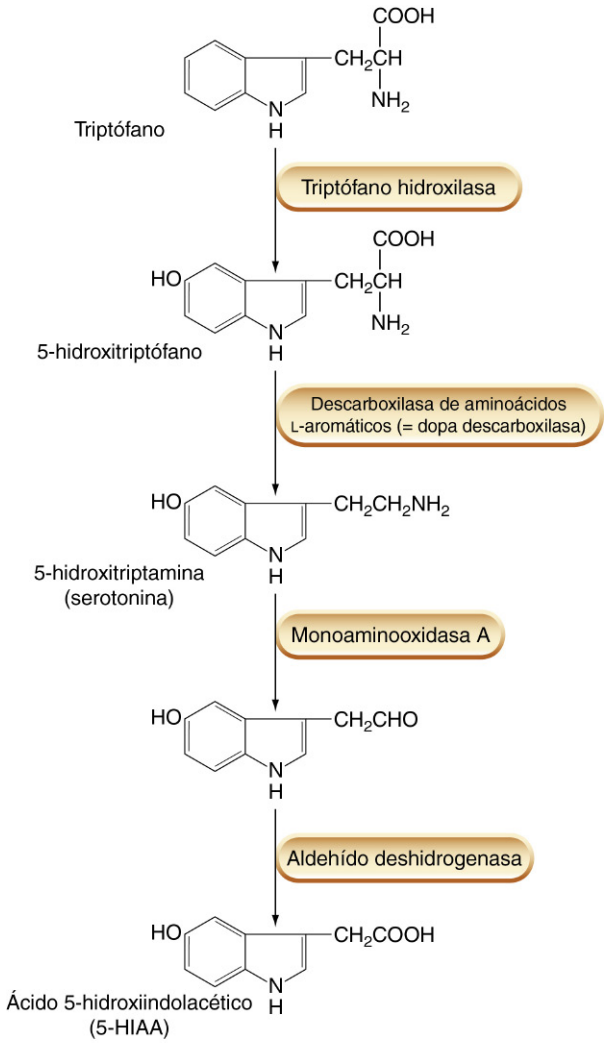


Fig. 15.1 Biosíntesis y metabolismo de 5-hidroxitriptamina.

Distribución, biosíntesis y degradación de la 5-hidroxitriptamina

- Las estructuras ricas en 5-HT son:
  - Aparato digestivo (células cromafines y neuronas entéricas).
  - Plaquetas.
  - Sistema nervioso central.
- Su metabolismo es muy paralelo al de noradrenalina.
- La 5-HT se forma a partir del triptófano de la dieta, que se convierte en 5-hidroxitriptófano por la triptófano hidroxilasa y después en 5-HT por una descarboxilasa inespecífica.
- La 5-HT se transporta a las células que contienen 5-HT mediante un transportador de serotonina específico (SERT).
- Su degradación depende principalmente de la monoaminooxidasa A y origina ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), que se excreta en la orina.

que se cuenta la diarrea. Sorprendentemente, existen indicios de deficiencias en este sistema de recaptación en el síndrome del intestino irritable (capítulo 30) que podrían explicar la sintomatología relativamente desconcertante de esta enfermedad.

Músculo liso. En muchas especies (aunque solo en una pequeña cuantía en los humanos), la 5-HT también contrae músculo liso no digestivo (p. ej., útero y árbol bronquial).

Vasos sanguíneos. El efecto de la 5-HT sobre los vasos sanguíneos depende de varios factores, tales como el tamaño del vaso, la especie y la actividad simpática dominante. Los grandes vasos, tanto arterias como venas, generalmente se contraen por la 5-HT, aunque la sensibilidad varía notablemente. Esta es una acción directa sobre las células musculares lisas vasculares mediada por los receptores 5-HT_{2A}. La activación de los receptores 5-HT_1 causa una contracción de los grandes vasos intracraneales, cuya dilatación contribuye a la cefalea. La 5-HT también puede causar vasodilatación, en parte al actuar sobre las células endoteliales para que liberen óxido nítrico (v. capítulo 20) y en parte al inhibir la liberación de noradrenalina por las terminaciones nerviosas simpáticas. Cuando se inyecta 5-HT por vía intravenosa, la presión arterial suele elevarse inicialmente debido a la contracción de los grandes vasos y después desciende por la dilatación arteriolar. La 5-HT puede desempeñar alguna función en la patología de la *hipertensión pulmonar* (v. capítulo 22).

Plaquetas. La 5-HT causa agregación plaquetaria (v. capítulo 24) a través de los receptores 5-HT_{2A} y las plaquetas que se acumulan en el vaso liberan más 5-HT. Cuando el endotelio está intacto, la liberación de 5-HT por las plaquetas adheridas origina vasodilatación que ayuda a mantener el flujo sanguíneo; si está lesionado (p. ej., por ateroesclerosis), la 5-HT produce contracción y afecta aún más al flujo sanguíneo. Se piensa que los efectos de la 5-HT proveniente de las plaquetas son importantes en las vasculopatías.

Terminaciones nerviosas. La 5-HT estimula las terminaciones nerviosas sensitivas nociceptivas (que median la sensibilidad dolorosa), un efecto mediado principalmente por los receptores 5-HT_3. Cuando se inyecta en la piel, la 5-HT causa dolor; cuando se administra por vía sistémica desencadena varios reflejos autónomos a través de la estimulación de las fibras aferentes del corazón y los pulmones, lo que complica aún más la respuesta cardiovascular. Las picaduras de ortiga contienen 5-HT, entre otros mediadores. La 5-HT también inhibe la liberación de transmisor por las neuronas adrenérgicas de la periferia.

Sistema nervioso central. La 5-HT estimula algunas neuronas e inhibe otras; también actúa a nivel presináptico inhibiendo la liberación de transmisor por las terminaciones nerviosas. Estos efectos son mediados por diferentes tipos de receptores y mecanismos de membrana. La función de la 5-HT en el SNC se trata en el capítulo 39.

CLASIFICACIÓN DE LOS RECEPTORES 5-HT

▼Hace ya mucho tiempo se observó que no todas las acciones de la 5-HT estaban mediadas por receptores del mismo tipo, por lo que han aparecido y desaparecido varias clasificaciones farmacológicas. La clasificación actual se resume en la tabla 15.1. Esta clasificación tiene en cuenta los datos derivados de la clonación en cuanto a la secuencia de aminoácidos, los mecanismos de transducción de señales y la especificidad farmacológica, así como los fenotipos de ratones carentes de receptores 5-HT.

Su diversidad es sorprendente. Actualmente se conocen 14 subtipos de receptores (además de un gen extra en el ratón) que se dividen en siete clases (5-HT_{1-7}), una de las cuales (5-HT_3) es un canal catiónico controlado por ligandos y el resto de ellas son receptores acoplados a proteínas G (GPCR; v. capítulo 3). Las seis familias de GPCR se subdividen, a su vez, en 13 tipos de receptores de acuerdo con su secuencia y características farmacológicas. Casi todos los subtipos están presentes en todas las especies examinadas hasta ahora, aunque se han publicado algunas excepciones (5-HT_{5B} aparece en el ratón, pero probablemente no exista en el ser humano). Las secuencias de los receptores 5-HT_1 y 5-HT_2 se mantienen muy conservadas entre

Tabla 15.1 Algunos fármacos significativos que actúan sobre los principales subtipos de receptores 5-HT

Receptor	Localización	Función principal	Sistema de señalización	Fármacos significativos	
				Agonistas	*Antagonistas*
5-HT_{1A}	SNC	Inhibición neuronal Efectos conductuales: sueño, alimentación, termorregulación, ansiedad	Proteína G (G_i/G_o) ↓ AMPc (puede también modular los canales de Ca^{2+})	8-OH-DPAT, triptanos, clozapina, buspirona (AP), cabergolina	Metiotepina, yohimbina, ketanserina, pizotifeno, espiperona
5-HT_{1B}	SNC, músculo liso vascular, muchas otras localizaciones	Inhibición presináptica Efectos conductuales Vasoconstricción pulmonar	Proteína G (G_i/G_o) ↓ AMPc (puede también modular los canales de Ca^{2+})	8-OH-DPAT, triptanos, clozapina, cabergolina, dihidroergotamina	Metiotepina, yohimbina, ketanserina, espiperona
5-HT_{1D}	SNC, vasos sanguíneos	Vasoconstricción cerebral Efectos conductuales: locomoción	Proteína G (G_i/G_o) ↓ AMPc (puede también modular los canales de Ca^{2+})	8-OH-DPAT, triptanos, clozapina, cabergolina, dihidroergotamina/ergotamina	Metiotepina, yohimbina, ketanserina, metisergida, espiperona
5-HT_{1E}	SNC	–	Proteína G (G_i/G_o) ↓ AMPc (puede también modular los canales de Ca^{2+})	8-OH-DPAT, triptanos, clozapina, dihidroergotamina	Metiotepina, yohimbina, metisergida
5-HT_{1F}	SNC, útero, corazón, tubo digestivo	–	Proteína G (G_i/G_o) ↓ AMPc (puede también modular los canales de Ca^{2+})	8-OH-DPAT, triptanos, clozapina dihidroergotamina/ergotamina, lasmiditán	Metiotepina, yohimbina, metisergida
5-HT_{2A}	SNC, SNP, músculo liso, plaquetas	Excitación neuronal Efectos conductuales Contracción del músculo liso (intestino, bronquios, etc.) Agregación plaquetaria Vasoconstricción/vasodilatación	Proteína G (G_q/G_{11}) ↑ IP_3, Ca^{2+}	LSD, cabergolina, metisergida (AP), 8-OH-DPAT, ergotamina (AP)	Ketanserina, clozapina, metiotepina, metisergida
5-HT_{2B}	Fondo gástrico	Contracción	Proteína G (G_q/G_{11}) ↑ IP_3, Ca^{2+}	LSD, cabergolina, metisergida (AP), 8-OH-DPAT, ergotamina (AP)	Ketanserina, clozapina, metiotepina, yohimbina
5-HT_{2C}	SNC, linfocitos	–	Proteína G (G_q/G_{11}) ↑ IP_3, Ca^{2+}	LSD, cabergolina, metisergida (AP), 8-OH-DPAT, ergotamina (AP)	Ketanserina, clozapina, metiotepina, metisergida
5-HT_{3}	SNP, SNC	Excitación neuronal (autónoma, neuronas nociceptivas) Emesis Efectos conductuales: ansiedad	Canal catiónico controlado por ligandos	2-Me-5-HT, clorometil-biguanida	Dolasetrón, granisetrón, ondansetrón, palonosetrón, tropisetrón
5-HT_{4}	SNP (tubo digestivo), SNC	Excitación neuronal Motilidad GI	Proteína G (G_s) ↑ AMPc	Metoclopramida, tegaserod, cisaprida	Tropisetrón
5-HT_{5A}	SNC	¿Modulación de la conducta exploratoria (roedores)?	Proteína G (G_s) ↑ AMPc	Triptanos, 8-OH-DPAT	Metiotepina, clozapina, metisergida, yohimbina, ketanserina
5-HT_{6}	SNC, leucocitos	¿Aprendizaje y memoria?	Proteína G (G_s) ↑ AMPc	LSD, ergotamina	Metiotepina, clozapina, espiperona, metisergida, dihidroergotamina
5-HT_{7}	SNC, tubo digestivo, vasos sanguíneos	¿Termorregulación? ¿Ritmo circadiano?	Proteína G (G_s) ↑ AMPc	Buspirona, cisaprida, 8-OH-DPAT, LSD	Metiotepina, clozapina, metisergida, buspirona, dihidroergotamina, ketanserina, yohimbina

El sistema de clasificación de receptores sigue la base de datos de la IUPHAR en www.iuphar-db.org.
Muchos de los fármacos reseñados no tienen uso clínico; otros han sido retirados (p. ej., fenfluramina) o actualmente no están comercializados en el Reino Unido (p. ej., dolasetrón, tropisetrón), pero la tabla los recoge porque se mencionan a menudo en la bibliografía.
AP, agonista parcial; DAG, diacilglicerol; GI, gastrointestinal; IP_3, inositol trifosfato; LSD, dietilamida del ácido lisérgico; 2-Me-5-HT, 2-metil-5-hidroxitriptamina; 8-OH-DPAT, 8-hidroxi-2-(di-*n*-propilamino)-tetralina; SNC, sistema nervioso central; SNP, sistema nervioso periférico.
La lista de agonistas y antagonistas no está completa.

Acciones y funciones de la 5-hidroxitriptamina

- Sus acciones importantes son:
  - Incremento de la motilidad digestiva (estimulación directa del músculo liso y acción indirecta a través de las neuronas entéricas).
  - Contracción de otros tipos de músculo liso (bronquios, útero).
  - Combinación de contracción (directa y a través de la inervación simpática) y dilatación (dependiente del endotelio) vascular.
  - Agregación plaquetaria.
  - Estimulación de las terminaciones nerviosas periféricas nociceptivas.
  - Estimulación/inhibición de las neuronas del SNC.
- Las funciones fisiológicas y fisiopatológicas que han sido postuladas comprenden:
  - En la periferia: peristaltismo, vómitos, agregación plaquetaria y hemostasia, inflamación, sensibilización de los nociceptores y control microvascular.
  - En el SNC: se han postulado muchas funciones, tales como control del apetito, sueño, ánimo, alucinaciones, conducta estereotipada, percepción del dolor y vómitos.
- Los procesos clínicos asociados a alteraciones de la 5-HT incluyen migraña, síndrome carcinoide, trastornos del estado de ánimo y ansiedad.

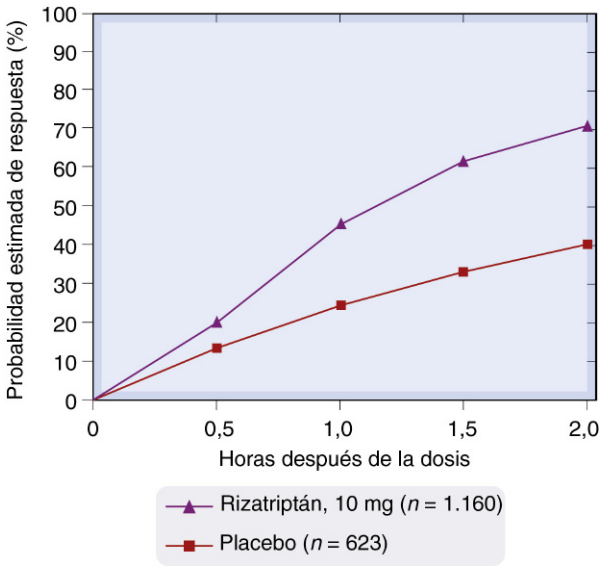


Fig. 15.2 El triptano rizatriptán alivia el dolor asociado a los episodios de migraña. El gráfico es una curva de Kaplan-Meier que muestra la probabilidad de experimentar mejoría del dolor migrañoso tras el tratamiento con placebo o con 10 mg de rizatriptán. *(Tomado de Dahlof et al. 1999.)*

especies, mientras que las de los receptores 5-$HT_{4\text{-}7}$ están menos conservadas, por lo que se agrupan sobre todo por criterios farmacológicos. La mayoría de los GPCR de 5-HT producen su señal por medio de la adenilato ciclasa/AMPc, pero algunos (subtipo 5-HT_2) activan la fosfolipasa C y generan segundos mensajeros derivados de fosfolípidos (v. capítulo 3).

Además de estos subtipos principales, se han encontrado muchas isoformas genéticas, que dan lugar a cuatro o más variantes de algunos de estos receptores. No está clara la relevancia farmacológica y fisiopatológica de estas isoformas genéticas.

Con la excepción de los compuestos $5HT_3$-selectivos, los agonistas y antagonistas de receptores 5-HT son relativamente no selectivos respecto a distintos subtipos de receptores. Ello hace que su farmacología sea muchas veces difícil de interpretar y asimismo compleja de resumir de forma válida.

Se han creado muchos ratones transgénicos que carecen de algunos receptores funcionales de esta familia de receptores (v., por ejemplo, Bonasera y Tecott, 2000). Suelen presentar deficiencias funcionales relativamente sutiles, lo que indica que estos receptores actuarían para ajustar, en mayor medida que para permitir, diversas respuestas fisiológicas. La tabla 15.1 ofrece una revisión de los receptores más importantes. A continuación se mencionan algunas de las dianas farmacológicas más importantes.

Receptores 5-HT$_1$. Su importancia farmacológica está fundamentalmente en el encéfalo y sus subtipos se distinguen en función de su distribución regional y especificidad farmacológica. Actúan principalmente como receptores presinápticos inhibidores. El subtipo 5-HT_{1A} es especialmente importante, en relación con el estado de ánimo y la conducta (v. capítulos 44 y 46). Los ratones defectivos de receptores 5-HT_1 pueden presentar alteraciones en la regulación del sueño, la capacidad de aprendizaje y otras funciones del SNC. Los polimorfismos de los receptores pueden asociarse a un incremento de la propensión al consumo de drogas. Se cree que los subtipos 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D}, expresados en vasos sanguíneos cerebrales, influyen en el desarrollo de migrañas y son las dianas de los ***triptanos***, como el sumatriptán y otros, un importante grupo de fármacos utilizados en el tratamiento de los ataques agudos de este trastorno (fig. 15.2). Desafortunadamente, el receptor 5-HT_{1B} también está presente en la vasculatura del corazón y en otras localizaciones, lo que explica algunos de los efectos adversos asociados al tratamiento con triptanos. El desafortunado receptor «5-HT_{1C}», que en realidad fue el primero en ser clonado, ha sido oficialmente declarado inexistente, siendo reclasificado como 5-HT_{2C} cuando se observó que aumentaba la producción de inositol trifosfato en vez de estar asociado a la adenilato ciclasa.

Receptores 5-HT$_2$. Se encuentran en el SNC, pero son especialmente importantes en la periferia. Los efectos de 5-HT sobre el músculo liso y las plaquetas, que son conocidos desde hace muchos años, están mediados por el receptor 5-HT_{2A}, igual que algunos de los efectos conductuales de sustancias como la **dietilamida del ácido lisérgico** (LSD; v. tabla 15.1 y capítulo 48). Los *receptores* 5-HT_2 están ligados a la fosfolipasa C y, por consiguiente, estimulan la formación de IP_3. El subtipo 5-HT_{2A} es el más importante funcionalmente, mientras que los demás tienen una distribución e importancia funcional mucho más limitadas. La función de los receptores 5-HT_2 en los procesos fisiológicos normales es probablemente mínima, pero se torna más relevante en situaciones patológicas, como el asma y la trombosis vascular (v. capítulos 28 y 24). Los ratones que carecen de receptores 5-HT_2 presentan defectos en la motilidad intestinal (5-HT_{2A}), alteraciones cardíacas (5-HT_{2B}) y trastornos del SNC (5-HT_{2C}).

Receptores 5-HT$_3$. Los receptores 5-HT_3 son excepcionales por ser canales iónicos de membrana (capítulo 3), y producen excitación de forma directa, sin implicación de un mensajero secundario. El propio receptor es el resultado del ensamblaje pentamérico de subunidades distintas que dan lugar a diferentes subíndices (p. ej., 5-$HT_{3A\text{-}E}$ en seres humanos). Los receptores 5-HT_3 se encuentran sobre todo en el sistema nervioso periférico, especialmente en las neuronas sensitivas nociceptivas (v. capítulo 42) y las neuronas autónomas y entéricas, en las que la 5-HT ejerce un potente efecto excitador. La 5-HT desencadena dolor por sí misma cuando se inyecta localmente; cuando se administra por vía intravenosa da lugar a un magnífico despliegue de reflejos autónomos que derivan de la estimulación de muchos tipos de fibras nerviosas sensitivas vasculares, pulmonares y cardíacas. Los receptores 5-HT_3 también se localizan en el encéfalo, especialmente en el *área postrema*, una región del bulbo raquídeo que interviene en el reflejo del vómito, por lo que los antagonistas 5-HT_3 selectivos se utilizan como antieméticos (v. capítulo 30). Los polimorfismos en las subunidades se asocian al incremento de la propensión a las náuseas y los vómitos.

Receptores 5-HT$_4$. Aparecen en el encéfalo, así como en órganos periféricos como el aparato digestivo, la vejiga y el corazón. Su principal función fisiológica parece tener lugar en el aparato digestivo, donde ocasionan excitación neuronal y median el efecto de la 5-HT para estimular el peristaltismo. Los ratones defectivos en el receptor 5-HT_4 muestran un fenotipo complejo, que incluye una conducta alimentaria anómala en respuesta al estrés.

Receptores 5-HT$_5$, 5-HT$_6$ y 5-HT$_7$. Es poco lo que se sabe sobre estos receptores. Los tres están presentes en el SNC y en otros tejidos. Existen dos genes para las isoformas del 5-HT$_5$, aunque solo uno codifica el receptor funcional en humanos, mientras que ambos son funcionales en roedores. Un reciente informe sobre antagonistas selectivos para el receptor 5-HT$_7$ puede abrir el camino al estudio detallado del papel de este receptor en la patología del SNC (Agosti, 2007).

Receptores 5-hidroxitriptamina

- Existen siete familias (5-HT$_{1-7}$) con los correspondientes subtipos 5-HT$_1$ (A-F) y 5-HT$_2$ (A-C). También se han observado numerosos polimorfismos y variantes de corte y empalme.
- Todos ellos son receptores acoplados a proteínas G, excepto 5-HT$_3$, que es un canal catiónico controlado por ligandos.
  - Los receptores 5-HT$_1$ se encuentran principalmente en el SNC (todos los subtipos) y en algunos vasos sanguíneos (subtipo 5-HT$_{1B/D}$). Sus efectos, algunos ejercidos a través de la inhibición de la adenilato ciclasa, consisten en la inhibición neuronal y la vasoconstricción. Actúan inhibiendo la adenilato ciclasa. Los agonistas específicos engloban los triptanos (utilizados en el tratamiento de la migraña) y la **buspirona** (usada en la ansiedad). Entre los antagonistas específicos están la **espiperona** y la **metiotepina.**
  - Los receptores 5-HT$_2$ se encuentran en el SNC y muchas localizaciones periféricas (especialmente vasos sanguíneos, plaquetas, neuronas autónomas). Sus efectos neuronales y sobre el músculo liso son excitadores. Algunos vasos sanguíneos se dilatan como consecuencia de la liberación de óxido nítrico por las células endoteliales. Los receptores 5-HT$_2$ actúan a través de la vía de fosfolipasa C/trifosfato de inositol. Entre los ligandos figura la dietilamida del ácido lisérgico (**LSD;** agonista en el SNC, antagonista en la periferia). Un antagonista específico es la **ketanserina.**
  - Los receptores 5-HT$_3$ se localizan en el sistema nervioso periférico, especialmente neuronas aferentes nociceptivas y neuronas entéricas, y en el SNC. Sus efectos son excitadores, mediados directamente a través de los canales iónicos acoplados al receptor. Un agonista específico es la **2-metil-5-HT.** Los antagonistas específicos incluyen el **ondansetrón** y el **tropisetrón.** Los antagonistas se utilizan principalmente como antieméticos, aunque también son ansiolíticos.
  - Los receptores 5-HT$_4$ se encuentran principalmente en el sistema nervioso entérico (también en el SNC). Sus efectos son excitadores y causan un incremento de la motilidad digestiva. Actúan estimulando la adenilato ciclasa. Entre los agonistas específicos destaca la **metoclopramida** (utilizada para estimular el vaciamiento gástrico).
  - Los receptores 5-HT$_5$ (un subtipo en humanos) se encuentran en el SNC. Poco se conoce sobre su función en humanos.
  - Los receptores 5-HT$_6$ se encuentran en el SNC y los leucocitos. Poco se conoce sobre su función en humanos.
  - Los receptores 5-HT$_7$ se encuentran en el SNC y el tubo digestivo. Poco se conoce sobre su función en humanos, pero los datos más recientes sugieren que también podrían ser importantes en la migraña.

FÁRMACOS QUE ACTÚAN SOBRE LOS RECEPTORES 5-HT

La tabla 15.1 enumera algunos de los agonistas y antagonistas con relevancia de los diferentes tipos de receptores. Muchos son solo parcialmente selectivos. La mayor comprensión de la localización y función de los diferentes subtipos de receptores ha despertado una ola de interés por el desarrollo de compuestos con una mayor selectividad por los receptores y es probable que en un futuro cercano aparezcan nuevos fármacos útiles.

Los fármacos importantes que actúan sobre los receptores 5-HT en la periferia incluyen:

- Los agonistas selectivos 5-HT$_{1A}$, como la 8-hidroxi-2-(di-*n*-propilamino)-tetralina (8-OH-DPAT), son potentes hipotensores que actúan por un mecanismo central, pero no se utilizan clínicamente.
- Los agonistas de los receptores 5-HT$_{1B/D}$ (p. ej., los triptanos) se emplean para el tratamiento de la migraña.
- Los antagonistas de los receptores 5-HT$_2$ (p. ej., **metisergida, ketanserina**) actúan principalmente sobre los receptores 5-HT$_{2A}$, aunque también bloquean otros receptores 5-HT$_2$, así como los receptores α-adrenérgicos y de histamina (capítulo 26). La **dihidroergotamina** y la metisergida pertenecen a la familia de los ergóticos y se emplean fundamentalmente para la profilaxis de la migraña. Otros antagonistas 5-HT$_2$ se usan para controlar los síntomas de los tumores carcinoides.
- Los antagonistas de los receptores 5-HT$_3$ (p. ej., **dolasetrón, granisetrón, ondansetrón, palonosetrón, tropisetrón**) se utilizan como antieméticos (v. capítulos 30 y 56), especialmente para controlar las náuseas y los vómitos graves que aparecen en muchos casos con la quimioterapia antineoplásica.
- Los agonistas de los receptores 5-HT$_4$, que estimulan la actividad peristáltica coordinada (conocida como una «acción procinética»), se utilizan para tratar los trastornos digestivos (v. capítulo 30). La **metoclopramida** actúa de esta forma, aunque también influye bloqueando los receptores de dopamina. Fármacos similares, aunque más selectivos, como la **cisaprida** y el **tegaserod,** se introdujeron en el tratamiento del síndrome del intestino irritable, aunque fueron retirados por sus efectos cardiovasculares adversos.

La 5-HT también es importante como transmisor en el SNC y varios antipsicóticos, y varios antidepresivos importantes actúan sobre estas vías (v. capítulos 39, 46 y 47). La LSD es un agonista o agonista parcial poco selectivo de los receptores 5-HT, que actúa a nivel central como un potente alucinógeno (v. capítulo 48).

ALCALOIDES ERGÓTICOS

Los alcaloides ergóticos han tenido ocupados a los farmacólogos durante más de un siglo. Como grupo, se resisten a ser clasificados. Muchos actúan sobre receptores 5-HT, pero no de forma selectiva, de modo que sus efectos son complejos y diversos.

▼El cornezuelo, un extracto del hongo *Claviceps purpurea* que infesta las cosechas de cereales, contiene muchas sustancias activas y fue el estudio de sus propiedades farmacológicas lo que llevó a Dale a realizar múltiples descubrimientos importantes sobre la acetilcolina, la histamina y las catecolaminas. Se han producido y aún ocurren intoxicaciones epidémicas por cornezuelo cuando se utiliza el grano contaminado para la alimentación. Los síntomas comprenden trastornos mentales y una vasoconstricción periférica intensamente dolorosa que progresa hasta la gangrena, lo que llegó a conocerse en la Edad Media como *fuego de San Antonio* (ergotismo), ya que podía curarse visitando el Santuario de San Antonio (que se encontraba en una región de Francia en la que no existía el cornezuelo).

Los alcaloides ergóticos son moléculas complejas derivadas del ácido lisérgico (un alcaloide tetracíclico natural). Los miembros más importantes del grupo (tabla 15.2) son varios compuestos naturales

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 15.2 Propiedades de los alcaloides ergóticos y compuestos relacionados

Fármaco	Acciones en los receptores			Útero	Principales aplicaciones	Efectos secundarios, etc.
	5-HT	*α-adrenérgico*	*Dopamina*			
Ergotamina	Antagonista/agonista parcial (5-HT_1) Antagonista (otras localizaciones)	Agonista parcial (vasos sanguíneos)	Inactivo	Contracción ++	Migraña (muy obsoleto)	Emesis Vasoespasmo (evitar en la vasculopatía periférica y gestación)
Dihidroergotamina	Antagonista/ agonista parcial (5-HT_1)	Antagonista	Inactivo	Contracción +	Migraña (muy obsoleto)	Menos emesis que la ergotamina
Ergometrina	Antagonista débil/ agonista parcial (5-HT_1)	Antagonista débil/agonista parcial	Débil	Contracción +++	Prevención de la hemorragia posparto (capítulo 35)	Náuseas, vómitos
Bromocriptina	Inactivo	Antagonista débil	Agonista/ agonista parcial	–	Enfermedad de Parkinson (capítulo 40) Trastornos endocrinos (capítulo 31)	Somnolencia, emesis
Metisergida	Antagonista/agonista parcial (5-HT_2)	–	–	–	Síndrome carcinoide Migraña (profilaxis)	Fibrosis retroperitoneal y mediastínica Emesis

y derivados sintéticos que contienen diferentes radicales unidos al núcleo común. Estos compuestos ejercen varias acciones farmacológicas y es difícil conocer claramente la relación entre la estructura química y las propiedades farmacológicas.

Alcaloides ergóticos

- Estas sustancias activas son producidas por un hongo que infesta las cosechas de cereales; es responsable de casos ocasionales de intoxicación.
- Los compuestos más importantes son:
  - **Ergotamina** y **dihidroergotamina,** utilizadas en la profilaxis de la migraña.
  - **Ergometrina,** utilizada en obstetricia para prevenir la hemorragia posparto.
  - **Metisergida,** utilizada para tratar el síndrome carcinoide y ocasionalmente para la profilaxis de la migraña.
  - **Bromocriptina,** utilizada en el parkinsonismo y en trastornos endocrinos.
- Los principales lugares de acción son los receptores 5-HT, de dopamina y adrenérgicos (efectos agonistas, antagonistas y agonistas parciales mixtos).
- Los efectos adversos comprenden náuseas, vómitos y vasoconstricción (los alcaloides ergóticos están contraindicados en los pacientes con vasculopatía periférica).

Acciones

La mayor parte de los efectos de los alcaloides ergóticos parecen estar mediados por los receptores 5-HT, adrenérgicos y de dopamina, aunque algunos son consecuencia de otros mecanismos. Todos originan una estimulación del músculo liso, siendo algunos relativamente selectivos para el músculo liso vascular, y otros actúan principalmente sobre el útero. La **ergotamina** y la **dihidroergotamina** son, respectivamente, un agonista parcial y un antagonista de los receptores α-adrenérgicos. La **bromocriptina** es un agonista de los receptores dopaminérgicos, especialmente en el SNC (capítulo 39), y la **metisergida** es un antagonista de los receptores 5-HT_{2A}.

Las principales acciones farmacológicas e indicaciones de estos fármacos se resumen en la tabla 15.2. Como sería de esperar en el caso de fármacos con tantas acciones, sus efectos fisiológicos son complejos y se comprenden bastante poco. Aquí se tratan ergotamina, dihidroergotamina y metisergida; en los capítulos 33, 35 y 40 se aporta más información sobre la **ergometrina** y la bromocriptina.

Efectos vasculares. Cuando se inyecta ergotamina en un animal anestesiado se produce vasoconstricción junto a una elevación mantenida de la presión arterial debido a la activación de los receptores α-adrenérgicos. Al mismo tiempo, ergotamina neutraliza el efecto vasopresor de adrenalina (epinefrina; v. capítulo 14). El efecto vasoconstrictor de ergotamina es responsable de la gangrena periférica del ergotismo y probablemente también de algunos de los efectos del cornezuelo sobre el SNC. La metisergida y la dihidroergotamina ejercen un efecto vasoconstrictor mucho menor. La metisergida es un potente antagonista de los receptores 5-HT_{2A}, mientras que la ergotamina y la dihidroergotamina actúan selectivamente sobre los receptores 5-HT_1. Aunque generalmente se clasifican como antagonistas, muestran una actividad agonista parcial en algunos tejidos y esto explica su actividad en el tratamiento de las crisis de migraña.

Aplicaciones clínicas. La única aplicación clínica de la ergotamina consiste en el tratamiento de las crisis de migraña que no responden a los analgésicos simples (v. capítulos 26 y 42). La metisergida se utiliza ocasionalmente para la profilaxis de la migraña, aunque su indicación principal es el tratamiento de los síntomas de los tumores carcinoides. Todos estos fármacos pueden administrarse por vía oral o inyección parenteral.

Efectos adversos. La ergotamina causa con frecuencia náuseas y vómitos y debe evitarse en pacientes con vasculopatía periférica debido a su acción vasoconstrictora. La metisergida también provoca náuseas y vómitos, pero su efecto secundario más grave, que limita considerablemente su utilidad clínica, es la fibrosis retroperitoneal y mediastínica, que puede afectar al funcionamiento del aparato digestivo, los riñones, el corazón y los pulmones. El mecanismo de este efecto es desconocido, pero es llamativo que en el síndrome carcinoide, en el que

existe una concentración elevada de 5-HT circulante, también aparecen reacciones fibróticas similares.

MIGRAÑA Y OTROS PROCESOS CLÍNICOS EN LOS QUE INTERVIENE LA 5-HT

En esta sección se tratan tres situaciones en las que se piensa que las acciones periféricas de la 5-HT son importantes, la *migraña,* el *síndrome carcinoide* y la *hipertensión pulmonar*. La utilidad de los antagonistas de 5-HT_3 en el tratamiento de la emesis inducida por fármacos se aborda en el capítulo 30. La modulación en la transmisión mediada por 5-HT en el SNC es un mecanismo importante que interviene en las acciones de los antidepresivos y antipsicóticos (v. capítulos 39, 44 y 47).

MIGRAÑA Y FÁRMACOS ANTIMIGRAÑOSOS

La migraña[1] es una enfermedad frecuente y debilitante, que afecta al 10-15% de la población. Aunque su causa aún no está clara, tanto los factores genéticos como los ambientales parecen importantes. La frecuencia de los episodios varía, y cerca de tres cuartas partes de los *migrañosos* (así se les denomina) tienen más de uno al mes. Por lo general, los episodios se inician en la pubertad y disminuyen de frecuencia al cumplir años. Las mujeres tienen el doble de probabilidad que los hombres de sufrir este trastorno, y los episodios están ligados con frecuencia al ciclo menstrual o a otros factores reproductivos. Parece que descensos rápidos de las concentraciones de estrógenos pueden precipitar brotes de migraña en personas propensas.

En el Reino Unido, cada año se pierden unos 25 millones de días de trabajo o clase por los efectos incapacitantes de la enfermedad, con un coste económico de más de 2.000 millones de libras. La OMS ha clasificado a la migraña como uno de los 20 trastornos más invalidantes de por vida.

Las migrañas se diferencian de otros tipos de cefalea (p. ej., cefalea en racimos, cefalea tensional) basándose en criterios diagnósticos rigurosos. El inicio de un episodio está anunciado por una *fase premonitoria* o *prodrómica,* con síntomas que incluyen náuseas, cambios del humor y sensibilidad a la luz y el ruido (fotofobia y sonofobia). Estos pueden aparecer horas antes de la siguiente fase, habitualmente llamada *aura,* durante la cual la sonofobia y fotofobia son más frecuentes y a veces se acompañan de síntomas visuales más específicos, como un punto ciego de movimiento lento con luces destellantes asociadas («escotoma brillante»), patrones geométricos de luces de colores («espectros de refuerzo») o la ilusión de estar mirando por el extremo incorrecto de un telescopio. La fase de *cefalea* propiamente dicha se caracteriza por cefalea moderada o intensa, de comienzo unilateral, pero después suele extenderse a ambos lados de la cabeza. Puede ser pulsátil o palpitante, y acompañarse de náuseas, vómitos y postración. Esta fase dura horas o incluso días. Tras la resolución de la cefalea llega la fase *posdrómica.* Consiste en ocasiones en sensación de cansancio, alteraciones cognitivas o cambios del estado de ánimo. Aunque estas distintas fases probablemente representen procesos biológicos diferentes, en la práctica se solapan y pueden discurrir en paralelo. Charles (2013) ofrece una buena descripción.

FISIOPATOLOGÍA

Las causas de la migraña no se conocen en su totalidad. Históricamente se han propuesto tres hipótesis principales para explicar los síntomas (v. Eadie, 2005).

La *teoría «vascular»* clásica, propuesta hace unos 50 años por Wolff, implica una vasoconstricción intracerebral inicial mediada humoralmente como causa del aura, seguida de vasodilatación extracerebral que produce la cefalea.

La *hipótesis «cerebral»* (v. Lauritzen, 1987) relaciona los síntomas con el fenómeno de *depresión propagada cortical.* Este es un fenómeno llamativo, aunque poco comprendido, y se desencadena en animales de experimentación mediante la aplicación local de K^+ en la corteza y también se cree que aparece en el ser humano tras, por ejemplo, una conmoción. Esto genera una onda progresiva de inhibición neuronal profunda que avanza lentamente por la superficie cortical a una velocidad de aproximadamente 2 mm/min. En el área afectada, el equilibrio iónico está muy alterado, con una concentración de K^+ extracelular extremadamente elevada, y el flujo sanguíneo se encuentra reducido.

La *hipótesis «inflamatoria»* (v. Waeber y Moskowitz, 1992) indica que la activación de las terminaciones nerviosas trigeminales de las meninges y los vasos extracraneales es el primer fenómeno de la crisis de migraña. Esto causará dolor directamente y también inducirá cambios inflamatorios mediante la liberación de neuropéptidos y otros mediadores inflamatorios por las terminaciones nerviosas sensitivas (inflamación neurógena; v. capítulos 18 y 42). Esta teoría está apoyada por los experimentos que muestran que uno de estos péptidos (*péptido relacionado con el gen de la calcitonina;* v. capítulo 18) se libera a la circulación meníngea durante una crisis migrañosa y que antagonistas de estos péptidos como el **telcagepant** (un fármaco en fase de investigación, retirado por toxicidad hepática) resultaban enormemente eficaces para abortar los episodios (Farinelli et al., 2008).

En la práctica, parece que en la patogenia de la migraña participan elementos de todos esos fenómenos. La concepción actual (resumida por Charles, 2013) apunta a que los síntomas asociados con la fase prodrómica son básicamente de origen dopaminérgico. Los antagonistas de este neurotransmisor, como la **domperidona,** alivian los episodios de migraña si se administran en el momento adecuado. Además, las pruebas de imagen han revelado cambios en el flujo sanguíneo hipotalámico durante esta fase, lo que indica su implicación en la patogenia del episodio y ofrece nuevas dianas farmacológicas potenciales. Las técnicas de imagen han puesto de manifiesto cambios generalizados en la perfusión encefálica durante la fase del aura. Es posible que exista hipoperfusión en algunas áreas junto con hiperperfusión en otras, lo que apunta a que los mecanismos fisiológicos que regulan normalmente la relación entre actividad encefálica y flujo sanguíneo se desacoplan. Ese *desacoplamiento neurovascular* es una característica de la depresión cortical propagada.

En la fase de cefalea hay de nuevo cambios vasculares en, por ejemplo, las arterias meníngeas y cerebral media, pero tampoco aquí son constantes ni, en cualquier caso, responsables directos del dolor y otros síntomas. Lo que sí parece importante es la *sensibilización central,* que aumenta la sensibilidad del migrañoso al sonido, la luz y otros estímulos normalmente no dolorosos, y que se acompaña de una liberación de mediadores inflamatorios o nociceptivos como el CGRP, el óxido nítrico (NO) y las prostaglandinas. Muchos de los cambios observados, vasculares y de otro tipo, pueden continuar en la fase posdrómica, que dura horas o días.

Merece la pena mencionar que ninguno de estos mecanismos explica a nivel bioquímico qué desencadena un ataque de migraña ni define la anomalía subyacente que predispone a ciertas personas a sufrir estas crisis. En algunos tipos infrecuentes de migraña familiar se han identificado mutaciones hereditarias que afectan a los canales de calcio y la Na^+/K^+-ATPasa, lo que sugiere que una función alterada de la membrana podría ser responsable de esta entidad, aunque en la mayoría de las variantes no existe ninguna causa genética clara.

[1]El término es aparentemente de origen francés y es probable que sea una corrupción de hemicrania, el nombre latino de la enfermedad.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tanto si nos inclinamos hacia la visión de la migraña como un trastorno sobre todo vascular, una forma de contusión espontánea, un trastorno inflamatorio o solo una cefalea muy molesta, existen pruebas claras que implican a la 5-HT en su patogenia:

1. Durante la crisis existe un incremento agudo de la excreción urinaria del principal metabolito de la 5-HT, 5-HIAA. La concentración sanguínea de 5-HT disminuye, probablemente debido a la depleción de 5-HT plaquetaria.
2. Muchos de los fármacos que son eficaces para tratar la migraña son agonistas o antagonistas de los receptores 5-HT. Véanse la figura 15.3 y el cuadro clínico más adelante para más información.

FÁRMACOS ANTIMIGRAÑOSOS

Los principales fármacos utilizados para tratar la migraña se resumen en la tabla 15.3 y sus lugares hipotéticos de acción se muestran en la figura 15.3. Es importante distinguir entre los fármacos empleados *terapéuticamente* para tratar las crisis agudas de migraña (adecuados cuando las crisis son bastante infrecuentes y la profilaxis no está justificada) y los usados para la *profilaxis*. Además de los antagonistas de los receptores 5-HT_2, los fármacos que se utilizan con fines preventivos son un «cajón de sastre» y su mecanismo de acción es insuficientemente comprendido.

Actualmente, los fármacos más importantes para el tratamiento de los ataques agudos son los triptanos. Se trata de compuestos agonistas del receptor 5-HT_1 que suelen

Fármacos utilizados en la migraña

Crisis aguda

- Los analgésicos simples (p. ej., **ácido acetilsalicílico, paracetamol;** v. capítulo 26) pueden administrarse con o sin **metoclopramida** (v. capítulo 30) para acelerar su absorción.
- **Ergotamina** (agonista parcial de los receptores 5-HT_{1D}).
- **Sumatriptán, zolmitriptán** (agonistas de 5-HT_{1D}).

Profilaxis

- β-bloqueantes (p. ej., **propranolol, metoprolol;** v. capítulo 14).
- **Pizotifeno** (antagonista de los receptores 5-HT_2).
- Otros antagonistas de los receptores 5-HT_2:
  - **Ciproheptadina:** también tiene acción antihistamínica.
  - **Metisergida:** raramente utilizado debido al riesgo de fibrosis retroperitoneal.
- Antidepresivos tricíclicos (p. ej., **amitriptilina**; v. capítulo 47).
- **Clonidina,** un agonista de los receptores α_2-adrenérgicos (v. capítulo 14).
- Antagonistas del calcio (p. ej., dihidropiridinas, **verapamilo;** v. capítulo 21): la cefalea es un efecto secundario de estos fármacos, pero, paradójicamente, pueden reducir la frecuencia de las crisis de migraña.

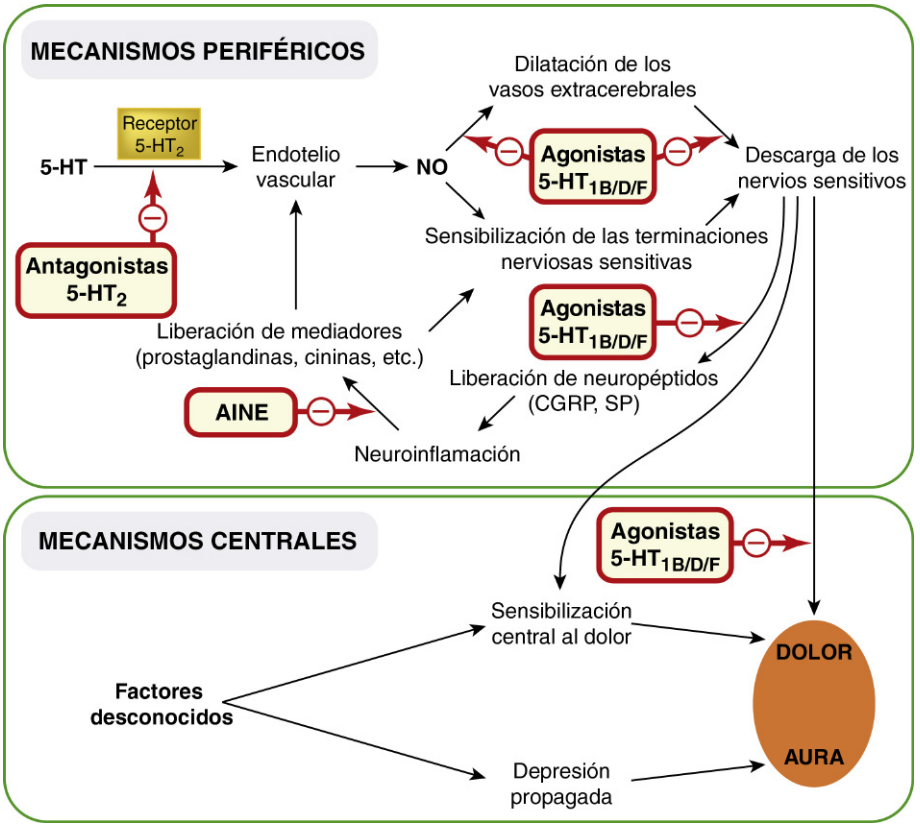


Fig. 15.3 Lugares propuestos para la acción de los fármacos en la migraña. El desencadenante es desconocido, pero podría tratase de una descarga neuronal anómala activada por alteraciones emocionales o bioquímicas. Tras la fase prodrómica, esto conduce a una «depresión propagada» localizada, desacoplamiento neurovascular y sensibilización de las vías centrales del dolor. La estimulación (de causa desconocida) de las terminaciones nerviosas nociceptivas de los vasos meníngeos origina el ciclo de la inflamación neurógena que se muestra en la parte superior del diagrama. AINE, antiinflamatorios no esteroideos; CGRP, péptido relacionado con el gen de la calcitonina; 5-HT, 5-hidroxitriptamina; NO, óxido nítrico; SP, sustancia P.

Tabla 15.3 Fármacos antimigrañosos[a]

Indicación	Fármacos	Mecanismo de acción	Efectos secundarios	Aspectos farmacocinéticos	Observaciones
Aguda	Sumatriptán	Agonista de los receptores 5-$HT_{1B/1D/1F}$ Contrae las grandes arterias, inhibe la transmisión nerviosa trigeminal	Vasoconstricción coronaria, arritmias	Escasa absorción oral, lo que conlleva una respuesta tardía Puede administrarse por vía subcutánea No atraviesa la barrera hematoencefálica Semivida plasmática ~1,5 h	Eficaz en ~70% de las crisis migrañosas Su corta duración de acción es un inconveniente Contraindicado en pacientes con cardiopatía coronaria
Aguda	Almotriptán Eletriptán Frovatriptán Naratriptán Rizatriptán Zolmitriptán	Como el sumatriptán, con otras acciones en SNC	Menos efectos secundarios que sumatriptán	Mejor biodisponibilidad y mayor duración de acción en comparación con sumatriptán Capaces de atravesar la barrera hematoencefálica	Similares a sumatriptán, pero con mejor acción farmacocinética y pocos efectos cardíacos adversos
Aguda	Ergotamina	Agonista parcial de los receptores 5-HT_1; también influye en los receptores α-adrenérgicos Vasoconstrictor Bloquea la transmisión nerviosa trigeminal	Vasoconstricción periférica, incluidos los vasos coronarios Náuseas y vómitos Contrae el útero y puede causar daño fetal	Escasa absorción Se puede administrar en supositorios, inhalación, etc. Duración de acción 12-24 h	Eficaz, pero utilización limitada por sus efectos adversos
Profilaxis	Metisergida	Antagonista/agonista parcial de los receptores 5-HT_2	Náuseas, vómitos, diarrea Fibrosis retroperitoneal o mediastínica (rara, pero grave)	Utilización por vía oral	Eficaz, pero raramente utilizada debido a sus efectos secundarios y su toxicidad insidiosa
Profilaxis	Pizotifeno	Antagonista de los receptores 5-HT_2 También antagonista de la histamina	Aumento de peso, efectos secundarios antimuscarínicos	Utilización por vía oral	–
Profilaxis	Ciproheptadina	Antagonista de los receptores 5-HT_2 También bloquea los receptores de histamina y los canales de Ca^{2+}	Sedación, aumento de peso	Utilización por vía oral	Raramente utilizado
Profilaxis	Propranolol y fármacos similares	Antagonista de los receptores β-adrenérgicos Mecanismo del efecto antimigrañoso poco claro	Astenia Broncoconstricción	Utilización por vía oral	Eficaz y muy utilizado para la migraña

[a]Otros fármacos empleados para el tratamiento *agudo* de la migraña son los AINE y los analgésicos opiáceos (v. capítulos 42 y 47). Otros fármacos empleados para la *profilaxis* de la migraña son los antagonistas del calcio (p. ej., nifedipino; v. capítulo 22), antidepresivos (p. ej., amitriptilina; v. capítulo 47), antiepilépticos como topiramato y valproato de sodio (v. capítulo 45) y el antihipertensivo clonidina (capítulo 14). Su eficacia es limitada. La toxina botulínica de tipo A puede usarse en casos graves y refractarios de migraña.

clasificarse como agonistas de 5-$HT_{1B/1D}$, en buena parte debido a que resulta difícil distinguir entre las acciones de estos dos receptores. Sin embargo, los agonistas del subtipo 5-HT_{1D}, con alta afinidad y muy selectivos, han mostrado resultados desalentadores en los ensayos clínicos, lo que plantea argumentos en contra de la intervención de este subtipo. El sumatriptán tiene además una alta afinidad por el receptor 5-HT_{1F} (v. Agosti, 2007) y el **lasmiditán,** fármaco no triptano agonista $5HT_{1F}$ selectivo en fase de investigación, resulta muy eficaz para abortar los episodios de migraña (Tfelt-Hansen, 2012). Curiosamente, este subtipo de receptor es escaso en la vasculatura, lo que arroja dudas sobre la participación de los cambios vasculares en la enfermedad. Esto es significativo, porque un inconveniente fundamental del tratamiento con triptanos es la vasoconstricción de otros lechos vasculares periféricos, corazón incluido. Cabría esperar que el lasmiditán carezca de esos efectos; sin embargo, habitualmente causa otros problemas (p. ej., mareo y náuseas), que pueden ser graves.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

SÍNDROME CARCINOIDE

El síndrome carcinoide (v. Creutzfeld y Stockmann, 1987) es un raro trastorno asociado a tumores malignos de las células enterocromafines, que generalmente se origina en el intestino delgado y metastatiza al hígado. Estos tumores secretan varios mediadores químicos: 5-HT es la más importante, pero también se sintetizan neuropéptidos, como sustancia P (capítulo 18), y otras sustancias, como prostaglandinas y bradicinina (capítulo 17). La liberación de estas sustancias hacia el torrente sanguíneo da lugar a varios síntomas desagradables que incluyen sofocos, diarrea y broncoconstricción, así como hipotensión, que puede causar mareos o síncope. También aparece estenosis fibrótica de las válvulas cardíacas, lo que puede conducir a una insuficiencia cardíaca. Este hallazgo guarda semejanza con las fibrosis retroperitoneal y mediastínica, que son complicaciones de la metisergida, y parece estar relacionado con la producción excesiva de 5-HT.

El síndrome se diagnostica fácilmente determinando la excreción urinaria del principal metabolito de 5-HT, 5-HIAA. Esta puede multiplicarse hasta por 20 en caso de enfermedad activa y está elevada incluso cuando el tumor es asintomático. Los antagonistas 5-HT_2, como la **ciproheptadina,** son eficaces para controlar parte de los síntomas del síndrome carcinoide. Una estrategia terapéutica complementaria consiste en la administración de **octreótido** (agonista de los receptores de somatostatina de acción prolongada), que suprime la secreción hormonal de varias células neuroendocrinas, incluidas las del carcinoide (v. capítulo 33).

HIPERTENSIÓN PULMONAR

La hipertensión pulmonar (v. también capítulo 22) es una enfermedad muy grave, caracterizada por el progresivo remodelado del árbol vascular pulmonar. Esto determina una elevación inexorable de la presión arterial pulmonar si no se aplica tratamiento (por lo demás difícil de poner en práctica) e, inevitablemente, insuficiencia cardíaca derecha y muerte del paciente. La posible implicación de la 5-HT en esta enfermedad fue sugerida por el hecho de que al menos una forma del trastorno se veía precipitada por los supresores del apetito (p. ej., **dexfenfluramina** y **fenfluramina**), que en un determinado momento se recetaron con frecuencia como complementos en los tratamientos de pérdida de peso o como fármacos «adelgazantes». En apariencia, estos fármacos bloqueaban el SERT, de modo que la 5-HT promovía el crecimiento y la proliferación de células de músculo liso arterial pulmonar y producía, asimismo, un efecto vasoconstrictor neto en este lecho vascular, lo que proporcionaba una hipótesis razonable.

Aunque esta hipótesis ha pasado por varios cambios importantes en cuanto a su relevancia, sigue considerándose que la 5-HT es importante en la hipertensión pulmonar, y que, por tanto, podría convertirse en una diana para el desarrollo de nuevos fármacos. Remitimos al lector interesado a MacLean y Dempsie (2010), donde encontrará una descripción accesible de las ideas actuales en este campo, y al capítulo 22, que también se ocupa de este tema.

BIBLIOGRAFÍA Y LECTURAS RECOMENDADAS

5-hidroxitriptamina

Agosti, R.M., 2007. $5HT_{1F}$- and $5HT_7$-receptor agonists for the treatment of migraines. CNS Neurol. Disord. Drug Targets 6, 235-237. (*Describes research in the field of migraine treatment utilising agonists at newly cloned 5-HT receptors*)

Barnes, N.M., Sharp, T., 1999. A review of central 5-HT receptors and their function. Neuropharmacology 38, 1083-1152. (*Useful general review focusing on CNS*)

Beattie, D.T., Smith, J.A., 2008. Serotonin pharmacology in the gastrointestinal tract: a review. Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol 377, 181-203. (*Very comprehensive review dealing with a complex topic. Easy to read*)

Bonasera, S.J., Tecott, L.H., 2000. Mouse models of serotonin receptor function: towards a genetic dissection of serotonin systems. Pharmacol. Ther 88, 133-142. (*Review of studies on transgenic mice lacking 5-HT_1 or 5-HT_2 receptors; shows how difficult it can be to interpret such experiments*)

Branchek, T.A., Blackburn, T.P., 2000. 5-HT_6 receptors as emerging targets for drug discovery. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol 40, 319-334. (*Emphasises future therapeutic opportunities*)

Gershon, M.D., 2004. Review article: serotonin receptors and transporters – roles in normal and abnormal gastrointestinal motility. Aliment. Pharmacol. Ther 20 (Suppl. 7), 3-14.

Kroeze, W.K., Kristiansen, K., Roth, B.L., 2002. Molecular biology of serotonin receptors structure and function at the molecular level. Curr. Top. Med. Chem 2, 507-528.

Spiller, R., 2008. Serotonergic agents and the irritable bowel syndrome: what goes wrong? Curr. Opin. Pharmacol 8, 709-714. (*A very interesting account of the development – and withdrawl – of 5-$HT_{3/4}$ antagonists in irritable bowel syndrome and a discussion of the role of SERT polymorphisms in the disease. Illustrates the type of problems encountered when trying to develop useful drugs that act at 5-HT receptors*)

Migraña y otros trastornos

Charles, A., 2013. The evolution of a migraine attack – a review of recent evidence. Headache 53, 413-419. (*An excellent and easily readable account of modern thinking about the causes of migraine*)

Creutzfeld, W., Stockmann, F., 1987. Carcinoids and carcinoid syndrome. Am. J. Med 82 (Suppl. 58), 4-16.

Dahlof, C.G., Rapoport, A.M., Sheftell, F.D., Lines, C.R., 1999. Rizatriptan in the treatment of migraine. Clin. Ther 21, 1823-1836.

Eadie, M.J., 2005. The pathogenesis of migraine – 17th to early 20th century understandings. J. Clin. Neurosci 12, 383-388. (*Fascinating account of the historical development of theories of causes of migraine. Good if you are interested in the history of medicine!*)

Ebersberger, A., Schaible, H.-G., Averbeck, B., et al., 2001. Is there a correlation between spreading depression, neurogenic inflammation, and nociception that might cause migraine headache? Ann. Neurol 49, 7-13. (*Their conclusion is that there is no connection – spreading depression does not produce inflammation or affect sensory neurons*)

Farinelli, I., Missori, S., Martelletti, P., 2008. Proinflammatory mediators and migraine pathogenesis: moving towards CGRP as a target for a novel therapeutic class. Expert Rev. Neurother 8, 1347-1354.

Goadsby, P.J., 2005. Can we develop neurally acting drugs for the treatment of migraine? Nat. Rev. Drug Discov 4, 741-750. (*Useful review of the causes and treatments of migraine*)

Lauritzen, M., 1987. Cerebral blood flow in migraine and cortical spreading depression. Acta Neurol. Scand (Suppl. 113), 1-40. (*Review of clinical measurements of cerebral blood flow in migraine, which overturned earlier hypotheses*)

Maclean, M.R., Dempsie, Y., 2010. The serotonin hypothesis of pulmonary hypertension revisited. Adv. Exp. Med. Biol 661, 309-322. (*An account of the evidence supporting a role for 5-HT in pulmonary hypertension by one of the leaders in this field*)

Tfelt-Hansen, P., 2012. Clinical pharmacology of current and future drugs for the acute treatment of migraine: a review and an update. Curr. Clin. Pharmacol 7, 66-72. (*A good account of anti-migraine drugs including the latest thinking on the subject. Recommended*)

Thomsen, L.L., 1997. Investigations into the role of nitric oxide and the large intracranial arteries in migraine headache. Cephalalgia 17, 873-895. (*Revisits the old vascular theory of migraine in the light of recent advances in the nitric oxide field*)

Villalon, C.M., Centurion, D., Valdivia, L.F., et al., 2003. Migraine: pathophysiology, pharmacology, treatment and future trends. Curr. Vasc. Pharmacol 1, 71-84.

Waeber, C., Moskowitz, M.A., 2005. Migraine as an inflammatory disorder. Neurology 64, S9-S15. (*Useful review of the 'inflammation' hypothesis of migraine*)

Libros

Sjoerdsma, A.G., 2008. Starting with serotonin: how a high-rolling father of drug discovery repeatedly beat the odds. Improbable Books, Silver Spring, MD.(*Biography of an astonishing pharmacologist by his daughter. Very well reviewed*)

16 Purinas

RESUMEN

Además del papel que desempeñan en el metabolismo energético celular, los nucleósidos y los nucleótidos de purinas actúan como mediadores químicos extracelulares que participan subsidiariamente en un amplio espectro de funciones. En el presente capítulo se describen los mecanismos responsables de su síntesis y liberación, los fármacos que actúan a través de las vías de señalización purinérgicas y los receptores que transducen estos efectos.

INTRODUCCIÓN

Usted ya estará familiarizado con los nucleósidos (especialmente la adenosina) y los nucleótidos (especialmente el ADP y el ATP) debido a su función fundamental en la síntesis de ADN/ARN y el metabolismo energético, aunque puede resultar sorprendente descubrir que también producen una amplia variedad de efectos farmacológicos no relacionados con dicha función.

El hallazgo, en 1929, de que la adenosina inyectada a animales anestesiados causaba bradicardia, hipotensión, vasodilatación e inhibición de los movimientos intestinales constituyó el primer antecedente del actual interés por las purinas. No obstante, los verdaderos orígenes de este campo de estudio se asocian a las decisivas observaciones de Burnstock et al., quienes, en 1970, aportaron pruebas incontrovertibles de que el ATP es un neurotransmisor (v. capítulo 2). Tras un período durante el cual este planteamiento fue considerado con escepticismo, quedó claro que el sistema de señalización «purinérgico» no es solo de origen evolutivo antiguo, sino que participa en muchos mecanismos fisiológicos de control, incluyendo la regulación del flujo coronario y la función miocárdica (capítulos 21 y 22), la agregación plaquetaria y las respuestas inmunitarias (capítulos 17 y 24), y la neurotransmisión en los sistemas nerviosos central y periférico (capítulos 12 y 39).

Solo ahora comienzan a intuirse la complejidad global de los sistemas de control purinérgicos y su importancia en numerosos mecanismos fisiopatológicos, así como la trascendencia terapéutica de los distintos subtipos de receptores. Así pues, es creciente el interés por la farmacología de las purinas y por el desarrollo de fármacos «purinérgicos» para el tratamiento del dolor y de diversos trastornos, particularmente de origen trombótico y respiratorio. Sin duda, tales fármacos asumirán una importancia creciente en el futuro. Sin embargo, reconociendo que el cuadro general dista mucho de ser completo, nuestro análisis se centrará en unas pocas áreas destacadas.

La figura 16.1 resume los mecanismos mediante los cuales se almacenan, se liberan y se produce la interconversión de las purinas, y los principales tipos de receptor sobre los que actúan.

RECEPTORES PURINÉRGICOS

Las purinas ejercen sus efectos biológicos sobre tres familias de receptores. La tabla 16.1 los enumera y resume lo que actualmente se sabe sobre sus sistemas de señalización y sus ligandos endógenos y antagonistas de interés farmacológico. No obstante, conviene puntualizar que la acción de fármacos y ligandos en los receptores purinérgicos puede resultar confusa. Ello obedece, en parte, a que los nucleótidos son degradados rápidamente por ectoenzimas, y existen además datos de interconversión por intercambio de fosfato. Así, el ATP puede producir efectos sobre tres subclases de receptores, dependiendo del alcance de su conversión enzimática en ADP, AMP y adenosina.

Las tres principales familias de receptores de purinas son:

- Receptores de adenosina (A_1, A_{2A}, A_{2B} y A_3), anteriormente conocidos como receptores P1. Se trata de receptores acoplados a proteínas G que actúan por medio de la adenilato ciclasa/AMPc, o por efectos directos sobre los canales de Ca^{2+} y K^+, como se indica en el capítulo 3.
- Receptores metabótropos P2Y ($P2Y_{1\text{-}14}$), también acoplados a proteínas G y que utilizan la activación de la fosfolipasa C o el AMPc como sistema de señalización (v. capítulo 3). Responden a varios nucleótidos de adenina, y prefieren generalmente el ATP al ADP o al AMP. Algunos también reconocen pirimidinas, como el UTP.
- Receptores ionótropos P2X ($P2X_{1\text{-}7}$), que son canales catiónicos multiméricos (en muchos casos heteroméricos) controlados por ATP.

En cada familia, los subtipos se diferencian en función de su estructura molecular y de su selectividad para agonistas y antagonistas. El grupo P2Y es particularmente problemático: varios receptores del mismo se han clonado sobre la base de la homología con otros miembros de la familia, aunque sus ligandos aún están por identificar (en otras palabras, se trata de «receptores huérfanos»). Además, dado que algunos integrantes de este grupo también reconocen pirimidinas como UTP y UDP, al igual que purinas, en ocasiones se clasifican como pirimidinoceptores. Sin embargo, es poco lo que actualmente se sabe sobre la función de las pirimidinas en la señalización celular.

Con excepción de la adenosina, la **cafeína** y la **teofilina,** que actúan en los receptores de adenosina, y de antagonistas como el **clopidogrel,** el **prasugrel** y el **ticagrelor,** que actúan en los receptores $P2Y_{12}$ plaquetarios, hasta la fecha se han identificado pocos fármacos con interés terapéutico que actúen sobre estos receptores, por lo que este análisis se limitará a algunos aspectos prominentes e interesantes; el apartado de bibliografía y lecturas recomendadas aporta información adicional.

ADENOSINA COMO MEDIADOR

La más simple de las purinas, la adenosina, se halla en diversos líquidos biológicos corporales. Aparece en forma libre en el citosol de todas las células y es transportada al interior (transporte activo contra gradiente de concentración) y al exterior de él mediante transportadores de membrana (de varios tipos). Se sabe poco sobre la forma en la que se controla este tránsito, aunque las concentraciones extracelulares habitualmente son bastante bajas en comparación con las

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

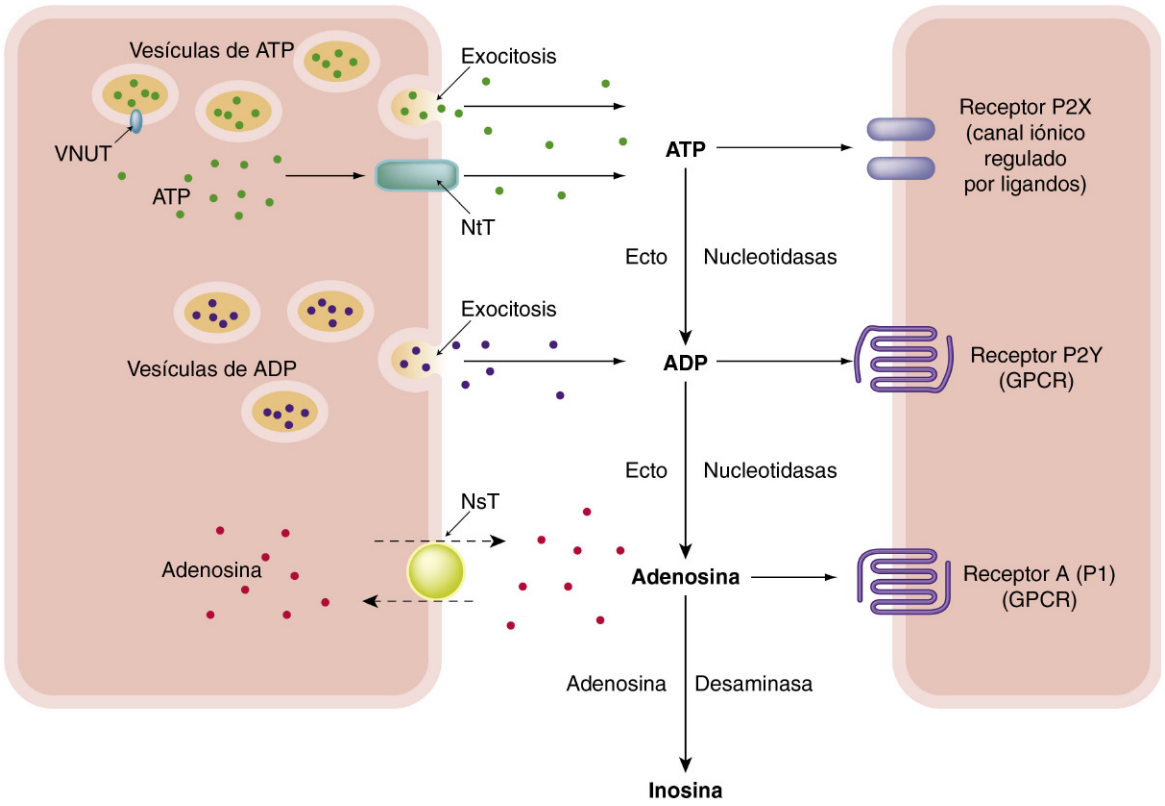


Fig. 16.1 Purinas como mediadores. El ATP (y, en las plaquetas, el ADP) puede estar presente en el citosol de las células (y es liberado tras la lesión celular) o concentrado en vesículas por acción del transportador vesicular de nucleótidos (VNUT). Los nucleótidos son liberados por exocitosis, o por canales o transportadores de membrana (NtT). Una vez liberado, el ATP puede convertirse en ADP y adenosina por acción de las ectonucleotidasas. La adenosina está presente en el citosol de todas las células y es absorbida y liberada mediante transportadores de membrana específicos (NsT). La propia adenosina se hidroliza a inosina por acción de la enzima adenosina desaminasa. El ATP actúa sobre los receptores P2X (canales iónicos regulados por ligandos) y también sobre los P2Y (GPCR), la principal diana del ADP. La adenosina actúa asimismo sobre los receptores A (también llamados P1), que igualmente son GPCR. En el capítulo 4 se recogen más detalles sobre la exocitosis y otros mecanismos de neurosecreción.

Purinas como mediadores

- La *adenosina* actúa por medio de los receptores A_1, A_{2A}, A_{2B} y A_3, todos ellos acoplados a proteínas G que inhiben o estimulan la adenilato ciclasa. Los receptores de adenosina son bloqueados por metilxantinas, como la **cafeína** y la **teofilina.**
  - La *adenosina* afecta a numerosas células y tejidos, como los de músculo liso y las células nerviosas. No es un transmisor convencional, pero puede ser importante como hormona local y «modulador homeostático».
  - Entre los sitios de acción importantes se encuentran el corazón y el pulmón. La **adenosina** es de acción muy corta y en ocasiones se emplea por su efecto antiarrítmico.
- El *ADP* actúa a través de la familia de receptores acoplados a proteínas G «metabótropos» $P2Y_{1\text{-}14}$, acoplados al AMPc o a la PLCβ.
  - Entre los puntos de acción importantes se encuentran las plaquetas, donde el ADP liberado desde los gránulos favorece la agregación mediante su acción sobre el receptor $P2Y_{12}$. Este fenómeno es antagonizado por los fármacos **clopidogrel, prasugrel** y **ticagrelor.**
- El *ATP* se puede almacenar en vesículas y ser liberado por exocitosis, o salir desde el citoplasma a través de canales de membrana. El ATP citoplásmico se libera cuando las células están dañadas. También actúa como mediador intracelular, inhibiendo la apertura de los canales de potasio de la membrana.
  - El ATP actúa sobre los receptores P2X, que son canales iónicos regulados por ligandos. También actúa sobre los receptores P2Y.
  - La **suramina** bloquea la acción del ATP en la mayoría de los receptores.
  - Entre los lugares de acción importantes del ATP se encuentran el SNC, las vías centrales y periféricas, y las células inflamatorias.
  - El ATP liberado se convierte rápidamente en ADP y adenosina, que pueden actuar sobre otros receptores purinérgicos.

intracelulares. La adenosina tisular procede, en parte, de esta fuente intracelular y, en parte, de la hidrólisis extracelular del ATP o el ADP liberados (v. fig. 16.1). Fármacos como el **dipiridamol** bloquean el transportador, incrementando indirectamente la concentración de adenosina extracelular. La adenosina puede ser inactivada por la *adenosina desaminasa,* formando *inosina,* lo que supone otro punto de control de esta molécula biológicamente activa y constituye otra potencial diana farmacológica.

La práctica totalidad de las células expresan uno o más receptores de adenosina, por lo que esta produce diversos efectos farmacológicos, tanto en la periferia como en el SNC.

Tabla 16.1 Receptores purinérgicos

Subtipo de receptor	Mecanismo	Principales ligandos endógenos	Notas
Adenosina (también llamado P1)			
A_1	Acoplado a proteína G ($G_{i/o}$) Reduce el AMPc	Adenosina (alta afinidad)	Cafeína, teofilina (antagonistas)
A_{2A}	Acoplado a proteína G (G_s) Eleva el AMPc	Adenosina (alta afinidad)	Cafeína, teofilina (antagonistas)
A_{2B}	Acoplado a proteína G (G_s) Eleva el AMPc	Adenosina (baja afinidad)	Cafeína, teofilina (antagonistas)
A_3	Acoplado a proteína G ($G_{i/o}$) Reduce el AMPc	Adenosina (baja afinidad)	Cafeína, teofilina (antagonistas)
P2Y «metabótropo»[a]			
$P2Y_1$	Acoplado a proteína G (principalmente $G_{q/11}$) Activa PLCβ, moviliza Ca^{2+} A veces altera el AMPc	ATP (antagonista o agonista parcial) ADP (agonista)	Suramina (antagonista)
$P2Y_2$	Acoplado a proteína G (principalmente $G_{q/11}$) Activa PLCβ, moviliza Ca^{2+} A veces altera el AMPc	UTP y ATP	Suramina (antagonista)
$P2Y_4$	Acoplado a proteína G (principalmente $G_{q/11}$) Activa PLCβ, moviliza Ca^{2+} A veces altera el AMPc	ATP, GTP, UTP (agonistas parciales)	Pirimidinoceptor
$P2Y_6$	Acoplado a proteína G (principalmente $G_{q/11}$) Activa PLCβ, moviliza Ca^{2+} A veces altera el AMPc	UDP	Pirimidinoceptores
$P2Y_{11}$	Acoplado a proteína G (principalmente $G_{q/11}$) Activa PLCβ, moviliza Ca^{2+} A veces altera el AMPc	ATP > ADP	Suramina (antagonista)
$P2Y_{12}$	Acoplado a proteína G (principalmente $G_{i/o}$) Reduce el AMPc	ADP > ATP	Receptor de ADP plaquetario Clopidogrel, prasugrel y ticagrelor (potentes antagonistas)
$P2Y_{13}$	Acoplado a proteína G (principalmente $G_{i/o}$) Reduce el AMPc	ADP	Suramina, PPADS
$P2Y_{14}$	Acoplado a proteína G (principalmente $G_{i/o}$) Reduce el AMPc	UDP-glucosa	UDP
P2X «ionótropo»			
$P2X_1$	Canales iónicos selectivos para cationes controlados por receptor	ATP	Suramina (antagonista)
$P2X_2$	Canales iónicos selectivos para cationes controlados por receptor	ATP	Suramina (antagonista)
$P2X_3$	Canales iónicos selectivos para cationes controlados por receptor	ATP	Suramina (antagonista)
$P2X_4$	Canales iónicos selectivos para cationes controlados por receptor	ATP	Suramina (antagonista)
$P2X_5$	Canales iónicos selectivos para cationes controlados por receptor	ATP	Suramina (antagonista)
$P2X_6$	Canales iónicos selectivos para cationes controlados por receptor	ATP	Suramina (antagonista)
$P2X_7$	Canales iónicos selectivos para cationes controlados por receptor	ATP	Suramina (antagonista)

[a]Solo se incluyen los receptores humanos funcionales. Los números que faltan en la secuencia son indicativos de que los receptores se han clonado, pero sus ligandos aún no se han identificado. Otra familia de receptores afines que se unen al AMPc extracelular (CAR_{1-4}) se ha omitido porque es poco lo que se conoce de su biología. PPADS, ácido piridoxalfosfato-6-azofenil-2′,4′-disulfónico.

Basándose en su capacidad para minimizar los requerimientos metabólicos de las células, una de sus funciones es la de actuar como agente defensivo «agudo», liberado de inmediato cuando la integridad tisular se ve amenazada (p. ej., por isquemia coronaria o cerebral; v. capítulos 21 y 40). En condiciones menos extremas, las variaciones en la liberación de adenosina intervienen en el control del flujo sanguíneo y (mediante efectos sobre los cuerpos carotídeos) de la respiración, adaptando ambas funciones a las necesidades metabólicas de los tejidos.

ADENOSINA Y SISTEMA CARDIOVASCULAR

La adenosina inhibe la conducción cardíaca y es probable que los cuatro tipos de receptores de la misma estén implicados en su efecto. Debido a su acción, la adenosina se emplea terapéuticamente, administrándose por inyección en bolo intravenoso para poner fin a la taquicardia supraventricular (capítulo 21). En este sentido, es más segura que otras alternativas, como los antagonistas β-adrenérgicos y el **verapamilo,** debido a la menor duración de su acción: es destruida o captada a los pocos segundos de su administración intravenosa**.** Se han descubierto análogos de duración más prolongada que también tienen mayor selectividad de receptor. La captación de la adenosina se bloquea (lo que prolonga su acción) con el dipiridamol, un vasodilatador y antiagregante plaquetario (v. capítulo 24).

ADENOSINA Y ASMA

Los receptores de adenosina se encuentran en todos los tipos celulares implicados en el asma (capítulo 28) y su farmacología resulta compleja. Por ejemplo, la activación del subtipo A_{2A} ejerce un notable efecto protector y antiinflamatorio, aunque, actuando a través de su receptor A_1, la adenosina favorece la liberación de mediadores desde los mastocitos y produce un aumento de la secreción de moco, broncoconstricción y activación leucocítica. Las metilxantinas, especialmente los análogos de la teofilina (capítulo 28), son antagonistas de los

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

receptores de adenosina. La teofilina se ha empleado en el tratamiento del asma y parte de su actividad beneficiosa se puede atribuir a su actividad antagonista sobre el receptor A_1. No obstante, las metilxantinas también aumentan el AMPc mediante la inhibición de la fosfodiesterasa, lo cual contribuye al desarrollo de sus acciones farmacológicas, independientemente del antagonismo del receptor de adenosina. Se afirma que algunos derivados de la teofilina tienen más selectividad por los receptores de adenosina que por la fosfodiesterasa.

La activación del receptor A_{2B} también favorece la liberación de mediadores desde los mastocitos, mientras que la función del receptor A_3 aún está por determinar de manera concluyente. Se cree que un antagonista de los receptores A_1 y A_{2B} o un antagonista del receptor A_{2A} representaría un avance terapéutico significativo (v. Brown et al., 2008; Burnstock et al., 2012).

ADENOSINA EN EL SNC

Actuando a través de los receptores A_1 y A_{2A}, los receptores de adenosina ejercen un efecto inhibidor sobre numerosas neuronas del SNC, y la estimulación que se experimenta tras el consumo de metilxantinas como la cafeína (v. capítulo 48) es, en parte, consecuencia del bloqueo de dicha acción.

ADP COMO MEDIADOR

El ADP suele almacenarse en vesículas intracelulares. Cuando se libera, ejerce sus efectos biológicos predominantemente por su acción sobre la familia de receptores P2Y, aunque también puede ser convertido en adenosina por las ectonucleotidasas, de las que existen varios tipos.

ADP Y PLAQUETAS

Las vesículas secretoras de las plaquetas almacenan tanto ATP como ADP en concentraciones elevadas y los liberan cuando estas células se activan (v. capítulo 24). Uno de los múltiples efectos del ADP es favorecer la agregación plaquetaria, de modo que el sistema aporta retroalimentación positiva, un importante mecanismo en el control de este proceso. El receptor implicado es el $P2Y_{12}$. El clopidogrel, el prasugrel y el ticagrelor son antagonistas de receptores $P2Y_{12}$ y son fármacos importantes en la prevención de los trastornos tromboembólicos arteriales (capítulo 24).

ATP COMO MEDIADOR

El ATP ejerce su acción principalmente a través de los receptores P2X. El dominio extracelular de estos receptores multiméricos puede unirse a tres moléculas de ATP. Al activarse, el receptor regula canales iónicos, selectivos para cationes, que ponen en marcha la señalización intracelular. Algunas otras acciones del ATP en mamíferos son mediadas por los receptores P2Y. La **suramina** (originalmente desarrollada para tratar tripanosomiasis) y el compuesto experimental *PPADS* (ácido piridoxalfosfato-6-azofenil-2′,4′-disulfónico) antagonizan el ATP y presentan una actividad inhibidora de amplio espectro en la mayoría de los receptores P2X. La suramina también antagoniza los receptores P2Y.

El ATP está presente en todas las células en concentraciones milimolares y es liberado cuando las células están dañadas (p. ej., por isquemia). La liberación puede producirse por exocitosis de las vesículas que contienen ATP o a través de los canales de *panexina* o *conexina* en la membrana celular. Además, al morir, las células liberan ATP, lo que sirve como «señal de peligro» que alerta a las células inmunitarias del posible daño tisular (v. capítulo 6).

El ATP liberado por las células es desfosforilado rápidamente por una serie de ATP nucleotidasas específicas de cada tejido, produciendo ADP y adenosina (v. fig. 16.1), que generan otros efectos mediados por receptores. El papel del ATP intracelular en el control de canales de potasio de la membrana plasmática, que es importante para el control del músculo liso vascular (capítulo 22) y la secreción de insulina (capítulo 31), es bastante distinto de su función como transmisor.

ATP COMO NEUROTRANSMISOR

La idea de que un metabolito tan habitual como el ATP pudiera formar parte de la élite de los neurotransmisores suscitó cierta oposición durante mucho tiempo, aunque actualmente esta hipótesis está consolidada. El ATP es un neurotransmisor periférico, y actúa como mediador primario y como cotransmisor en las terminaciones nerviosas noradrenérgicas. Los subtipos de receptores que se expresan predominantemente en las neuronas son: $P2X_2$, $P2X_4$ y $P2X_6$. El subtipo $P2X_1$ predomina en el músculo liso.

El ATP está contenido en vesículas sinápticas de neuronas tanto adrenérgicas como colinérgicas, y es responsable de muchas de las acciones que produce la estimulación de los nervios autónomos y que no están mediadas por la acetilcolina o la noradrenalina (v. capítulo 12). Entre estos efectos se encuentran la relajación del músculo liso intestinal generada por estimulación simpática y la contracción de la vejiga producida por los nervios parasimpáticos. Burnstock et al. demostraron que el ATP se libera tras la estimulación nerviosa, de manera dependiente del Ca^{2+} extracelular, y que el ATP exógeno, en general, simula los efectos de la estimulación nerviosa en diversas preparaciones. El ATP actúa como transmisor «rápido» convencional tanto en el SNC como en los ganglios autónomos, o como transmisor presináptico inhibidor.

La adenosina, producida tras la hidrólisis del ATP, ejerce efectos inhibidores presinápticos sobre la liberación de transmisores excitadores en el SNC y la periferia.

ATP EN LA NOCICEPCIÓN

El ATP causa dolor al ser inyectado por vía subdérmica, debido a la activación de receptores heteroméricos $P2X_2$ y/o $P2X_3$ en las neuronas aferentes implicadas en la transducción de la nocicepción (v. capítulo 42). El dolor puede prevenirse con ácido acetilsalicílico (v. capítulo 26), lo que apunta a la implicación de las prostaglandinas. Existe en la actualidad un interés creciente en la función potencial de los receptores purinérgicos (sobre todo P2Y y P2X) en diversos aspectos de la transmisión de estímulos nociceptivos y, en particular, en el desarrollo de dolor neuropático, un tipo de dolor de difícil tratamiento (v. capítulo 42). Es interesante el hecho de que los receptores purinérgicos no solo se encuentren en las neuronas, sino también en las células gliales, lo que sugiere una posible función de estas células «de apoyo» en la modulación de la cadena de transmisión nociceptiva. Se ha apuntado que ambos tipos de receptores podrían ser dianas prometedoras para fármacos analgésicos y antimigrañosos (Tsuda et al., 2012; Magni y Ceruti, 2013).

Curiosamente, es posible que los mismos receptores estén implicados en la percepción de los sabores en la lengua.

ATP EN LA INFLAMACIÓN

El ATP es liberado por células estimuladas, dañadas o que mueren, y los receptores P2X se expresan notablemente en las células del sistema inmunitario, en mayor medida que los P2Y. A través de dichos receptores, el ATP puede regular la quimiotaxia de neutrófilos y fagocitos e inducir la liberación, desde macrófagos y mastocitos, de citocinas y otros

mediadores de la respuesta inflamatoria. Los ratones en los que se ha eliminado el receptor $P2X_7$ presentan una menor capacidad de desarrollar inflamación crónica. Las señales purinérgicas también desempeñan un papel destacado en la señalización de los linfocitos T.

La adenosina ejerce asimismo efectos antiinflamatorios, y el **metotrexato,** un importante antiinflamatorio (v. capítulo 26), posiblemente debe parte de sus efectos a la liberación de adenosina. Una completa reseña de la función de la señalización autocrina en el sistema inmunitario ha sido compilada por Junger (2011).

PERSPECTIVAS FUTURAS

Aunque actualmente son pocos los fármacos que actúan por medio de receptores purinérgicos, el área en conjunto parece ofrecer perspectivas alentadoras en cuanto a su aprovechamiento terapéutico futuro. Otros ámbitos no mencionados previamente que parecen resultar prometedores son el tratamiento de trastornos digestivos (Burnstock, 2008; Antonioli et al., 2013) y la regulación del remodelado óseo (Gartland et al., 2012).

BIBLIOGRAFÍA Y LECTURAS RECOMENDADAS

(A note of caution: the nomenclature of these receptors has changed several times and this can make for difficulties when reading some older papers. For the latest version of the nomenclature, always refer to www.guidetopharmacology.org/).

Antonioli, L., Colucci, R., Pellegrini, C., et al., 2013. The role of purinergic pathways in the pathophysiology of gut diseases: pharmacological modulation and potential therapeutic applications. Pharmacol. Ther. 139, 157-188. (*Very comprehensive survey of the distribution and function of purinergic receptors in the gut and their relevance to normal physiological function and disease*)

Brown, R.A., Spina, D., Page, C.P., 2008. Adenosine receptors and asthma. Br. J. Pharmacol. 153 (Suppl. 1), S446-S456. (*Excellent review of the pharmacology of adenosine in the lung. Very accessible*)

Brundege, J.M., Dunwiddie, T.V., 1997. Role of adenosine as a modulator of synaptic activity in the central nervous system. Adv. Pharmacol. 39, 353-391. (*Good review article*)

Burnstock, G., 2006. Purinergic P2 receptors as targets for novel analgesics. Pharmacol. Ther. 110, 433-454. (*This paper, and the reviews that follow by the same author, cover various aspects of purinergic signalling and its therapeutic application*)

Burnstock, G., 2008. Purinergic receptors as future targets for treatment of functional GI disorders. Gut 57, 1193-1194.

Burnstock, G., 2012. Purinergic signalling: Its unpopular beginning, its acceptance and its exciting future. Bioessays 34, 218-225. (*Interesting account of the entire field of purinergic signalling written by the scientist who really pioneered the field. Easy to read and informative*)

Burnstock, G., Brouns, I., Adriaensen, D., Timmermans, J.P., 2012. Purinergic signalling in the airways. Pharmacol. Rev. 64, 834-868. (*A substantial and authoritative review for those who want to delve into this area of purinergic pharmacology*)

Cunha, R.A., 2001. Adenosine as a neuromodulator and as a homeostatic regulator in the nervous system: different roles, different sources and different receptors. Neurochem. Int. 38, 107-125. (*Speculative review on the functions of adenosine in the nervous system*)

Gartland, A., Orriss, I.R., Rumney, R.M., Bond, A.P., Arnett, T., Gallagher, J.A., 2012. Purinergic signalling in osteoblasts. Front. Biosci. 17, 16-29.

Junger, W.G., 2011. Immune cell regulation by autocrine purinergic signalling. Nat. Rev. Immunol. 11, 201-212. (*An excellent, and well illustrated, overview of the role of the pruinergic system in immune cells. Focuses on T cells and neutrophil autocrine signalling. Recommended reading*)

Khakh, B.S., North, R.A., 2006. P2X receptors as cell-surface ATP sensors in health and disease. Nature 442, 527-532. (*Excellent and very readable review on P2X receptors. Recommended*)

Magni, G., Ceruti, S., 2013. P2Y purinergic receptors: new targets for analgesic and antimigraine drugs. Biochem. Pharmacol. 85, 466-477. (*Very thorough review of the potential for new analgesics that act at these receptors. Useful diagrams and structural information about P2Y receptor agonists*)

Surprenant, A., North, R.A., 2009. Signaling at purinergic P2X receptors. Annu. Rev. Physiol. 71, 333-359. (*Comprehensive review of P2X receptor biology if you are interested in following up the latest cutting-edge thinking*)

Tsuda, M., Tozaki-Saitoh, H., Inoue, K., 2012. Purinergic system, microglia and neuropathic pain. Curr. Opin. Pharmacol. 12, 74-79. (*A short overview of the role of the purinergic system in microglia and the implications for the pathogenesis and treatment of neuropathic pain*)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

17 Hormonas locales 1: histamina y lípidos biológicamente activos

RESUMEN

En el capítulo 6 se estudió la función de los factores celulares que participan en la defensa del huésped, y se mencionó la función crucial que tienen los mensajeros químicos solubles en la respuesta inflamatoria. En este capítulo, y en el siguiente, se analizan con más detalle estos mediadores. Se comienza con aquellos de estructura molecular más sencilla. Aunque desempeñan una función fisiológica, estos mediadores también son activados por los mecanismos de defensa del huésped cuando es necesario y, por lo tanto, son dianas importantes de los fármacos antiinflamatorios.

INTRODUCCIÓN

El crecimiento de la farmacología como disciplina independiente se basó en el descubrimiento de una gran cantidad de sustancias biológicamente activas. Muchas de ellas atrajeron al principio la atención de los investigadores como «factores» no caracterizados que contraían (o relajaban) el músculo liso y que aparecían en la sangre o los tejidos durante procesos fisiológicos o patológicos concretos. Algunas veces estos factores se identificaban con relativa rapidez, si bien en otros sistemas esto no se conseguía hasta después de muchos años, por lo que el desarrollo de ciertas áreas estaba relacionado a menudo con la evolución de la metodología analítica. Por ejemplo, la 5-HT (capítulo 15) y la histamina, que son compuestos bastante simples, se identificaron poco después de que se describieran sus propiedades biológicas. Por otro lado, la determinación de la estructura de las prostaglandinas más complejas, que se descubrieron en los años treinta, tuvo que esperar al desarrollo del espectrómetro de masas unos 30 años después. La estructura de los péptidos y las proteínas tardó incluso más tiempo en resolverse. La sustancia P (constituida por 11 aminoácidos) también se descubrió en los años treinta, aunque su estructura no se determinó hasta 1970, cuando se habían desarrollado las técnicas de secuenciación de péptidos. En los años ochenta, la biología molecular ya había mejorado sustancialmente nuestra capacidad analítica; así, por ejemplo, la endotelina (21 residuos) se descubrió, se caracterizó completamente, se sintetizó y se clonó en alrededor de 1 año, y se publicó toda la información referida a ella en un mismo informe (Yanagisawa et al., 1988).

¿QUÉ ES UN «MEDIADOR»?

Al igual que las hormonas normales, por ejemplo, la tiroxina (capítulo 34) o la insulina (capítulo 31), una *hormona local* es simplemente un mensajero químico que transporta información de una célula a otra.[1] Hormonas como la tiroxina y la insulina se liberan desde una única glándula endocrina, circulan en la sangre y, de esta forma, pueden afectar a otros tejidos «diana». Por el contrario, las hormonas locales generalmente son producidas por células y actúan en el microentorno más cercano a ellas. En realidad, esta distinción no es clara. Por ejemplo, una de las hormonas «clásicas», el cortisol, es liberada normalmente por las glándulas suprarrenales, pero existe constancia de que también puede producirse en algunos tejidos y actuar localmente. A la inversa, algunas citocinas (v. capítulo 18), que generalmente se describen como hormonas locales, se producen localmente, pero pueden circular en la sangre y producir tanto efectos sistémicos como locales.

Cuando, en respuesta a un estímulo de algún tipo, una hormona local produce un efecto biológico en particular (como la contracción del músculo liso en respuesta a la exposición a un alérgeno), se dice que es un *mediador* de esta respuesta. Tradicionalmente, un posible mediador[2] tiene que cumplir ciertos criterios antes de conseguir el reconocimiento oficial. Dale, en los años treinta, propuso un conjunto de cinco reglas para establecer la condición de mediador, y estos requisitos se han utilizado como un punto de referencia desde entonces. Puesto que originalmente dichos criterios se formularon como prueba para los posibles neurotransmisores, no pueden aplicarse fácilmente a los mediadores de otras respuestas y, por ello, se han modificado en varias ocasiones.

Actualmente, los criterios experimentales que establecen que una sustancia es un mediador son:

- Que se libere a partir de células locales en cantidades suficientes para producir una actividad biológica sobre las células diana dentro de un marco de tiempo adecuado.
- Que la aplicación exógena del mediador reproduzca el efecto biológico original.
- Que la interferencia con la síntesis, la liberación o la acción (p. ej., utilizando antagonistas del receptor, inhibidores enzimáticos, técnicas de activación o inactivación [*knock-down* o *knock-out*]) elimine o module la respuesta biológica original.

HISTAMINA

En un estudio clásico, sir Henry Dale et al. demostraron que una reacción anafiláctica local (una «reacción de hipersensibilidad inmediata» o de tipo I, como la respuesta a la albúmina del huevo en un animal previamente sensibilizado; v. capítulo 6), estaba causada por reacciones antígeno-anticuerpo en el tejido sensibilizado, y observaron que la histamina reproducía este efecto tanto *in vitro* como *in vivo*. Los estudios posteriores confirmaron que la histamina está presente en los tejidos y que se libera (junto con otros mediadores) durante la anafilaxia.

SÍNTESIS Y ALMACENAMIENTO DE HISTAMINA

La histamina es una amina básica que se forma a partir de la histidina por acción de la histidina descarboxilasa. Se encuentra en la mayoría de los tejidos, aunque está presente en concentraciones

[1]El término «autocrino» se utiliza a veces para referirse a un mediador local que actúa sobre la misma célula de la que se ha liberado, mientras que un mediador «paracrino» actúa sobre otras células vecinas.

[2]Para aumentar la confusión lexicográfica que ya existe sobre las hormonas y los mediadores, recientemente ha empezado a utilizarse otra palabra, «biorregulador». Como este término baúl podría referirse a casi cualquier sustancia biológicamente activa, no es de mucha utilidad para nuestros propósitos.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

elevadas en los tejidos expuestos al medio externo (pulmones, piel y aparato digestivo). A nivel celular, se encuentra en gran cantidad en los mastocitos (aproximadamente 0,1-0,2 pmol/célula) y los basófilos (0,01 pmol/célula), pero además de en los mastocitos, se produce histamina en los «histaminocitos» del estómago y en las neuronas histaminérgicas del cerebro (v. capítulo 39). En los mastocitos y los basófilos, la histamina está en los gránulos intracelulares formando complejos con una proteína ácida y una heparina de alto peso molecular, que se denomina macroheparina.

LIBERACIÓN DE HISTAMINA

La histamina se libera desde los mastocitos mediante exocitosis durante las reacciones inflamatorias o alérgicas. Entre los estímulos se encuentran los componentes del complemento C3a y C5a (v. capítulo 6), que interactúan con receptores superficiales específicos, y la combinación de antígenos con anticuerpos inmunoglobulina (Ig) E fijados a las células. Como ocurre en muchos procesos secretores (capítulo 4), la liberación de histamina se inicia por un aumento de la [Ca^{2+}] citosólica. Varios fármacos alcalinos, como la morfina y la tubocurarina, liberan histamina, al igual que el **compuesto 48/80,** una herramienta experimental que suele utilizarse en investigación de la biología de los mastocitos. Las sustancias que aumentan la formación de AMPc (p. ej., agonistas del receptor adrenérgico β; v. capítulo 14) inhiben la secreción de histamina. La reposición de la histamina secretada por los mastocitos o los basófilos es un proceso lento, que puede tardar días o semanas, mientras que el recambio de histamina en los histaminocitos gástricos es muy rápido. La histamina se metaboliza por la histaminasa y/o por la enzima metiladora imidazol *N*-metiltransferasa.

RECEPTORES DE HISTAMINA

Se han identificado cuatro tipos de receptores de histamina, H_{1-4}. Todos son receptores acoplados a proteínas G, y modulan la concentración de AMPc como mecanismo de transducción. Se ha observado procesamiento alternativo en los receptores H_3 y H_4. Los cuatro están relacionados con la respuesta inflamatoria de alguna manera. Jutel et al. (2009) publicaron un buen informe sobre la función de la histamina en la inflamación.

Los antagonistas selectivos en los receptores H_1, H_2 y H_3 son la mepiramina, la cimetidina y la tioperamida, respectivamente. Los agonistas selectivos para los receptores H_2 y H_3 son, respectivamente, el dimaprit y la (R)-metilhistamina. Los antagonistas H_1 de la histamina son los antihistamínicos principales que se utilizan para el tratamiento o la prevención de la inflamación (en especial la inflamación producida por la rinitis alérgica). En los capítulos 28, 39 y 48 pueden encontrarse otros usos clínicos de los distintos subtipos de antagonistas. La farmacología de los receptores H_4 está menos desarrollada.

ACCIONES

Efectos sobre el músculo liso. Por su acción sobre los receptores H_1, la histamina contrae el músculo liso del íleon, los bronquios, los bronquíolos y el útero. El efecto sobre el íleon no es tan intenso en los seres humanos como en cobayas (este tejido sigue siendo la preparación estándar para los estudios biológicos de la histamina). La histamina reduce el flujo respiratorio en la primera fase del asma bronquial (v. capítulo 28 y fig. 28.3).

Efectos cardiovasculares. En humanos, la histamina dilata los vasos sanguíneos y aumenta la permeabilidad de las vénulas poscapilares mediante una acción sobre los receptores H_1; el efecto es parcialmente dependiente del endotelio en algunos lechos vasculares. También aumenta la frecuencia y el gasto cardíaco cuando actúa sobre los receptores H_2 del corazón.

Secreción gástrica. La histamina estimula la secreción de ácido gástrico por la acción sobre los receptores H_2. En términos clínicos, esta es la actividad más importante de la histamina, porque está relacionada con la patogenia de la úlcera péptica. Se analiza con detalle en el capítulo 30.

Efectos sobre la piel. Cuando se inyecta por vía intradérmica, la histamina produce enrojecimiento cutáneo, que se acompaña de una pápula rodeada de eritema. Ello es similar a la *triple respuesta* a la rascadura de la piel descrita por sir Thomas Lewis hace más de 80 años. El enrojecimiento refleja vasodilatación de las arteriolas pequeñas y de los esfínteres precapilares, y la pápula, el incremento de permeabilidad de las vénulas poscapilares. Estos efectos están mediados principalmente por la activación de los receptores H_1. El eritema es un reflejo axónico: la estimulación de las fibras nerviosas sensitivas produce impulsos antidrómicos a través de las ramas vecinas del mismo nervio, liberando vasodilatadores como el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP; v. capítulos 18 y 26). La histamina produce picores intensos si se inyecta en la piel o se aplica en la base de una ampolla, porque estimula las terminaciones nerviosas sensitivas a través de un mecanismo dependiente de receptores H_1. Los antagonistas de estos receptores se utilizan para controlar los picores causados por reacciones alérgicas, picaduras de insectos, etc.

A pesar de que la liberación de histamina es claramente capaz de reproducir muchos de los signos y síntomas inflamatorios, los antagonistas H_1 en sí mismos no tienen mucha utilidad clínica en la respuesta inflamatoria aguda, porque son más importantes otros mediadores. Sin embargo, la histamina es importante en las reacciones de hipersensibilidad de tipo I, como la rinitis alérgica y la urticaria. Otras actividades significativas de la histamina en la inflamación comprenden los efectos sobre los linfocitos B y T, modulando la respuesta inmunitaria adquirida (Jutel et al., 2009).

Histamina

- La histamina es una amina básica, que se almacena en los mastocitos y los gránulos basófilos y se secreta cuando el C3a y el C5a interactúan con receptores de membrana específicos o cuando el antígeno interactúa con la IgE fijada a la célula.
- La histamina produce efectos al actuar sobre los receptores H_1, H_2, H_3 o H_4 en las células diana.
- Las principales actividades en los seres humanos son:
  - Estimulación de la secreción gástrica (H_2).
  - Contracción de la mayoría de los músculos lisos, excepto el vascular (H_1).
  - Estimulación cardíaca (H_2).
  - Vasodilatación (H_1).
  - Aumento de la permeabilidad vascular (H_1).
- Cuando se inyecta por vía intradérmica, la histamina produce la «triple respuesta»: *enrojecimiento* (vasodilatación local), *pápula* (aumento de la permeabilidad de las vénulas poscapilares) y *eritema* (por un reflejo «axónico» en los nervios sensitivos que libera un mediador peptídico).
- Las funciones fisiopatológicas principales de la histamina son:
  - Como un estimulante de la secreción de ácido gástrico (se trata con antagonistas del receptor H_2).
  - Como un mediador de las reacciones de hipersensibilidad de tipo I, como la urticaria y la fiebre del heno (se tratan con antagonistas del receptor H_1).
  - Funciones en el SNC (v. capítulo 39).

El uso de antagonistas H_1 en estos y otros trastornos se aborda en el capítulo 26.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

EICOSANOIDES

OBSERVACIONES GENERALES

El término *eicosanoide* se refiere a un grupo de mediadores que se generan a partir de precursores de ácidos grasos en los momentos en que son necesarios y no se almacenan previamente en las células. Participan en el control de muchos procesos fisiológicos, se encuentran entre los mediadores y los moduladores más importantes de la reacción inflamatoria (figs. 17.1 y 17.2), y son una diana muy importante para la acción farmacológica.

El interés por los eicosanoides surgió en los años treinta, después de que se publicaran informes que indicaban que el semen contenía una sustancia lipídica, que aparentemente se formaba en la glándula prostática y que contraía el músculo liso uterino. Posteriormente, quedó claro que la *prostaglandina* (como se denominó este factor[3]) no era una sustancia única, sino una familia entera de compuestos que podían generarse a partir de precursores de ácidos grasos insaturados de 20 carbonos prácticamente en todas las células.

ESTRUCTURA Y BIOSÍNTESIS

En los mamíferos, el principal precursor de los eicosanoides es el ácido araquidónico (ácido 5,8,11,14-eicosatetraenoico), un ácido graso insaturado de 20 carbonos que contiene cuatro dobles enlaces (de ahí el prefijo *eicosa-*, que se refiere a los 20 átomos de carbono, y *tetra*-enoico, que se refiere a los cuatro enlaces dobles; v. fig. 17.1). En la mayoría de los tipos de células, el ácido araquidónico está esterificado en las reservas de fosfolípidos, y la concentración de ácido libre es baja.

Los principales eicosanoides son las prostaglandinas, los *tromboxanos* y los *leucotrienos,* aunque está aumentando el interés y la importancia de otros derivados del araquidonato, por ejemplo, las *lipoxinas* y las *resolvinas.* (Aquí se utilizará el término *prostanoides* para abarcar tanto las prostaglandinas como los tromboxanos.)

En la mayoría de los casos, el paso inicial y que limita la tasa en la síntesis de eicosanoides es la liberación de araquidonato intracelular, habitualmente en un proceso en un solo paso catalizado por la enzima *fosfolipasa* A_2 (PLA_2; v. fig. 17.2). A veces se utiliza un proceso alternativo en varios pasos en el que participan las fosfolipasas C o D junto con la diacilglicerol lipasa. Existen varias isoformas de la PLA_2, pero probablemente la más importante es la PLA_2 citosólica, cuya actividad está muy regulada. Esta enzima no solo genera ácido araquidónico (y, por lo tanto, eicosanoides), sino también lisogliceril-fosforilcolina (liso-PAF), la precursora del *factor activador de plaquetas* (PAF), otro mediador inflamatorio (v. figs. 17.1 y 17.2).

La PLA_2 citosólica se activa mediante fosforilación, que puede desencadenarse por muchos estímulos, como la actividad de la trombina sobre las plaquetas, el C5a sobre los neutrófilos, la bradicinina sobre los fibroblastos y las reacciones antígeno-anticuerpo sobre los mastocitos. Las lesiones celulares en general también desencadenan la activación de la PLA_2 citosólica. El ácido araquidónico libre se metaboliza de forma independiente (o a veces de forma conjunta) por varias vías, entre las que se encuentran las siguientes:

- *Ciclooxigenasa de ácidos grasos* (COX). Existen dos isoformas principales, COX-1 y COX-2. Son enzimas con mucha homología, pero que se regulan de formas distintas y específicas de tejidos. Combinan enzimáticamente sustratos araquidónicos (y otros ácidos grasos insaturados) con oxígeno molecular, formando compuestos intermediarios inestables, que posteriormente pueden transformarse en diversos prostanoides diferentes por otras enzimas.
- *Lipooxigenasas.* Varios subtipos, que suelen actuar secuencialmente, sintetizan leucotrienos, lipoxinas u otros compuestos (fig. 17.3; v. figs. 17.1 y 17-2).

En el capítulo 26 se trata con detalle la forma en que los inhibidores de estas vías (entre ellos, los fármacos antiinflamatorios no esteroideos [AINE] y los glucocorticoides) producen efectos antiinflamatorios.

Mediadores derivados de fosfolípidos

- Los mediadores principales derivados de fosfolípidos son los eicosanoides (prostanoides y leucotrienos) y el factor activador de plaquetas (PAF).
- Los eicosanoides se sintetizan a partir del ácido araquidónico liberado directamente de los fosfolípidos por la acción de la fosfolipasa A_2, o por un proceso en dos pasos en el que participan la fosfolipasa C y la diacilglicerol lipasa.
- El araquidonato se metaboliza por las ciclooxigenasas (COX) 1 o 2 a prostanoides, por la 5-lipooxigenasa a leucotrienos y, después de una nueva conversión, a lipoxinas.
- El PAF deriva de precursores de fosfolípidos por acción de la fosfolipasa A_2, que da lugar a liso-PAF, que después se acetila para formar el PAF.

PROSTANOIDES

La COX-1 está presente en la mayoría de las células como una enzima constitutiva. Produce prostanoides que actúan principalmente como reguladores homeostáticos (p. ej., modulando las respuestas vasculares, regulando la secreción de ácido gástrico). La COX-2 no está presente normalmente (al menos en la mayoría de los tejidos; el tejido renal es una excepción importante), pero los estímulos inflamatorios la inducen intensamente y, por lo tanto, se cree que es más importante como diana de los fármacos antiinflamatorios (v. capítulo 26). Ambas enzimas catalizan la incorporación de dos moléculas de oxígeno en dos de los dobles enlaces insaturados en cada molécula de araquidonato, formando las prostaglandinas (PG) endoperóxido PGG_2 y PGH_2, muy inestables (v. fig. 17.1). El subíndice «2» indica que el producto contiene solo dos dobles enlaces. Dependiendo del tejido, la PGG_2 y la PGH_2 se transforman rápidamente por las enzimas *isomerasas* o *sintasas* de endoperóxido en PGE_2, PGI_2 (prostaciclina), PGD_2, $PGF_{2\alpha}$ y tromboxano (TX) A_2, que son los principales productos finales bioactivos de esta reacción. La mezcla de eicosanoides sintetizados varía entre tipos celulares en función de las isomerasas o sintasas de endoperóxido presentes en cada uno de ellos. En las plaquetas, por ejemplo, predomina el TXA_2, mientras que en el endotelio vascular, la PGI_2 es el producto principal. Los macrófagos, los neutrófilos y los mastocitos sintetizan una mezcla de productos. Si el sustrato es el ácido eicosatrienoico (tres dobles enlaces) en lugar del ácido araquidónico, los prostanoides resultantes tienen solo un doble enlace, por ejemplo, la PGE_1, mientras que el ácido eicosapentaenoico, que contiene cinco enlaces dobles, da lugar a la PGE_3. Este último sustrato

[3]El nombre surgió a partir de un error anatómico. En algunas especies es difícil diferenciar las vesículas seminales, ricas en prostaglandinas, de la glándula prostática, que (irónicamente, como ahora sabemos) no contiene prácticamente ninguna. Sin embargo, el nombre se conservó y sobrevivió al término *vesiglandina,* sugerido después y que habría sido más apropiado.

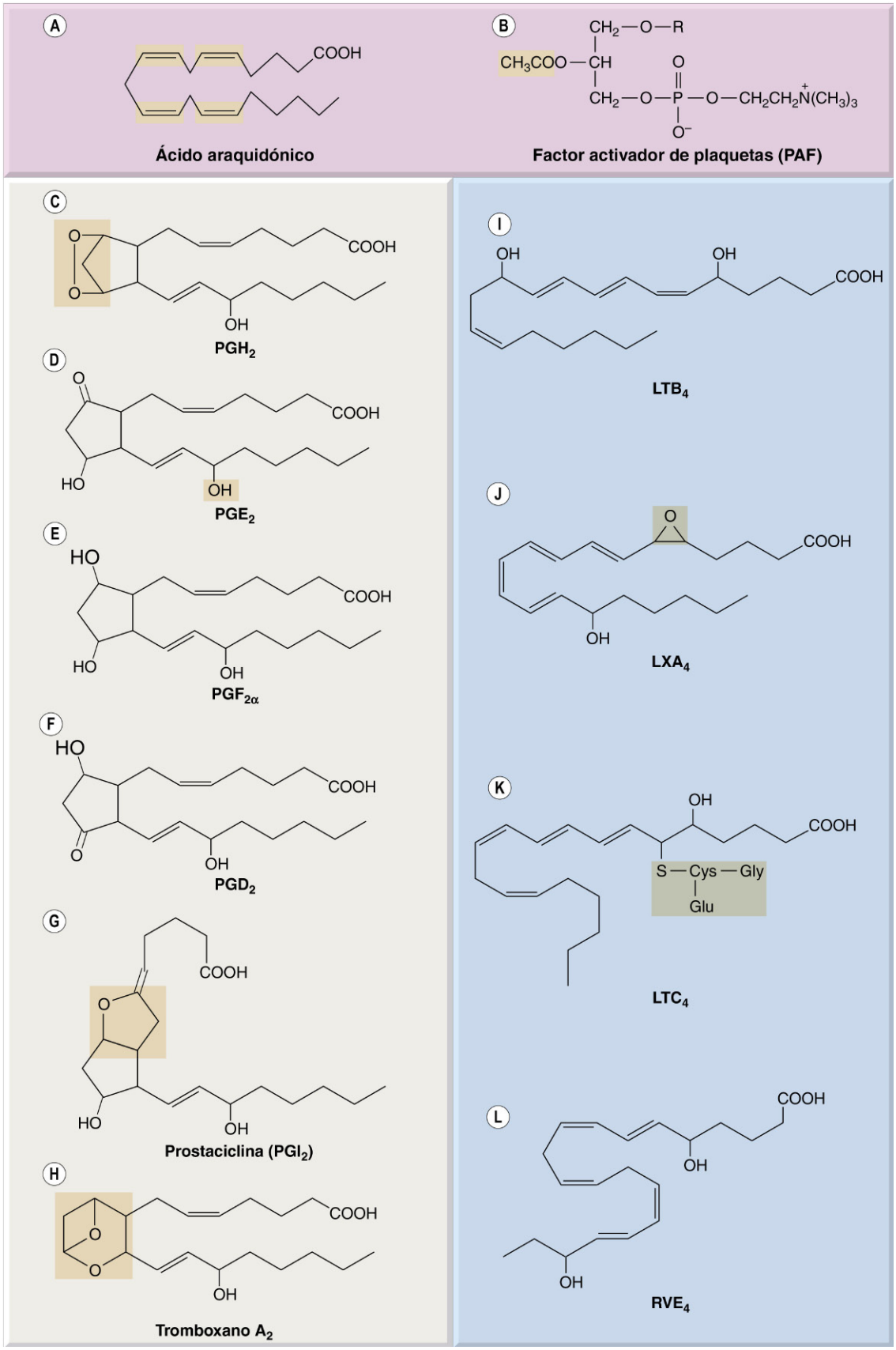


Fig. 17.1 **Algunos mediadores lipídicos clave que participan en la respuesta de defensa del huésped.** [**A**] Ácido araquidónico, un importante precursor de prostanoides, leucotrienos, lipoxinas y resolvinas. Obsérvense los dobles enlaces conjugados (en recuadros sombreados). [**B**] Factor activador de plaquetas (PAF): en el recuadro sombreado se observa la localización del grupo acetilo en C2. R es un ácido graso saturado de seis u ocho carbonos unido por un enlace éter a la cadena principal de carbono. [**C**] Prostaglandina (PG) H_2, uno de los productos intermedios lábiles en la síntesis de prostaglandinas; obsérvese la estructura inestable del anillo, que puede hidrolizarse espontáneamente en los líquidos biológicos (en el recuadro sombreado). [**D**] PGE_2; el grupo 15-hidroxilo (en el recuadro sombreado) es crucial para la actividad biológica de las prostaglandinas, y su eliminación es el primer paso en su inactivación. [**E**] y [**F**] $PGF_{2\alpha}$ y PGD_2. [**G**] Prostaciclina (PGI_2); obsérvese la estructura inestable del anillo (en el recuadro sombreado). [**H**] Tromboxano A_2; obsérvese la estructura oxano inestable (en el recuadro sombreado). [**I**] Leucotrieno (LT) B_4. [**J**] Lipoxina (LX) A_4; obsérvese la estructura del puente de oxígeno inestable y muy reactiva (en el recuadro sombreado). [**K**] Leucotrieno (LT) C_4; obsérvese la fracción de glutatión conjugado (en el recuadro sombreado). [**L**] Resolvina (RV) E_4.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

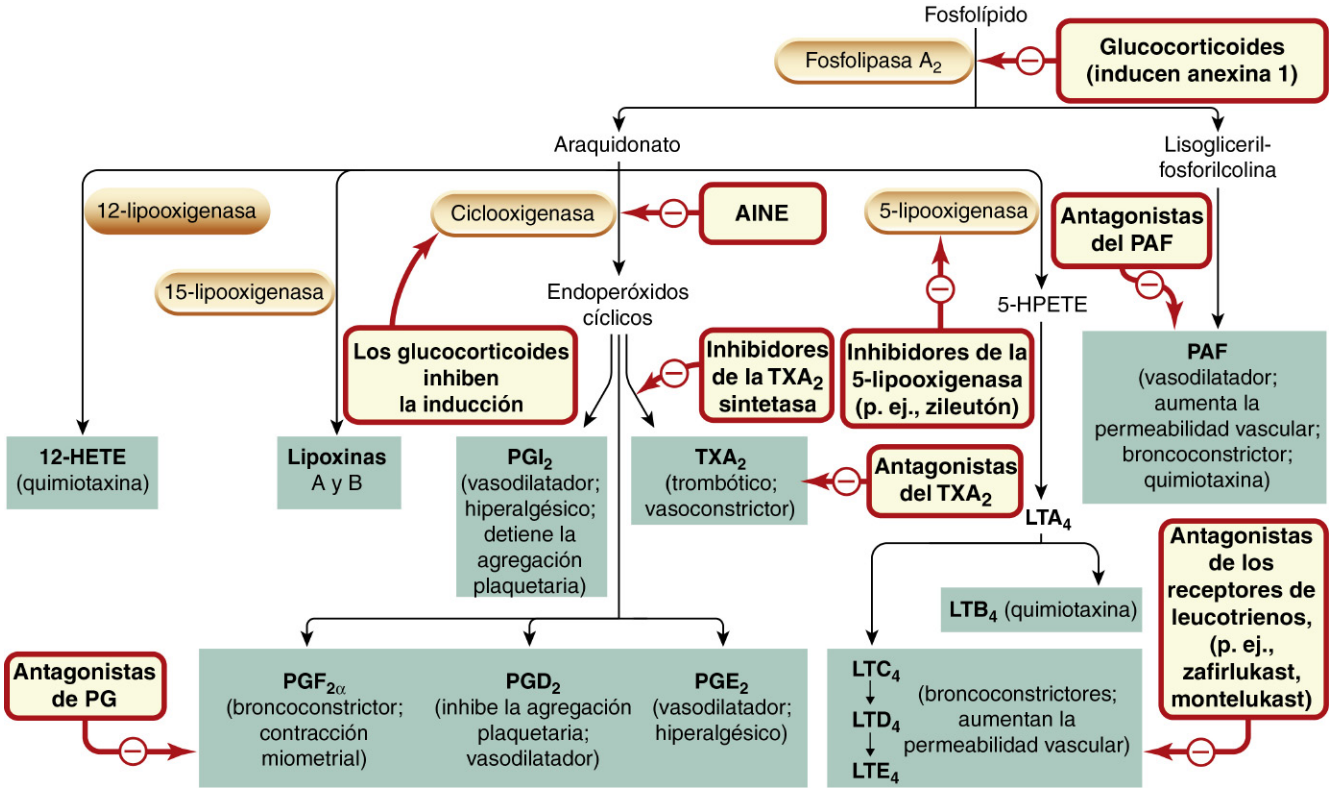


Fig. 17.2 Diagrama resumen de los mediadores inflamatorios derivados de fosfolípidos, con una breve descripción de sus acciones y los lugares de acción de los fármacos antiinflamatorios. Los metabolitos del araquidonato son eicosanoides. Los glucocorticoides inhiben la transcripción del gen de la ciclooxigenasa 2, inducida en las células inflamatorias por mediadores inflamatorios. Los efectos de la prostaglandina (PG) E_2 dependen de cuál de los cuatro receptores se activa. AINE, fármacos antiinflamatorios no esteroideos; HETE, ácido hidroxieicosatetraenoico; HPETE, ácido hidroperoxieicosatetraenoico; LT, leucotrieno; PAF, factor activador de plaquetas; PGI_2, prostaciclina; TX, tromboxano.

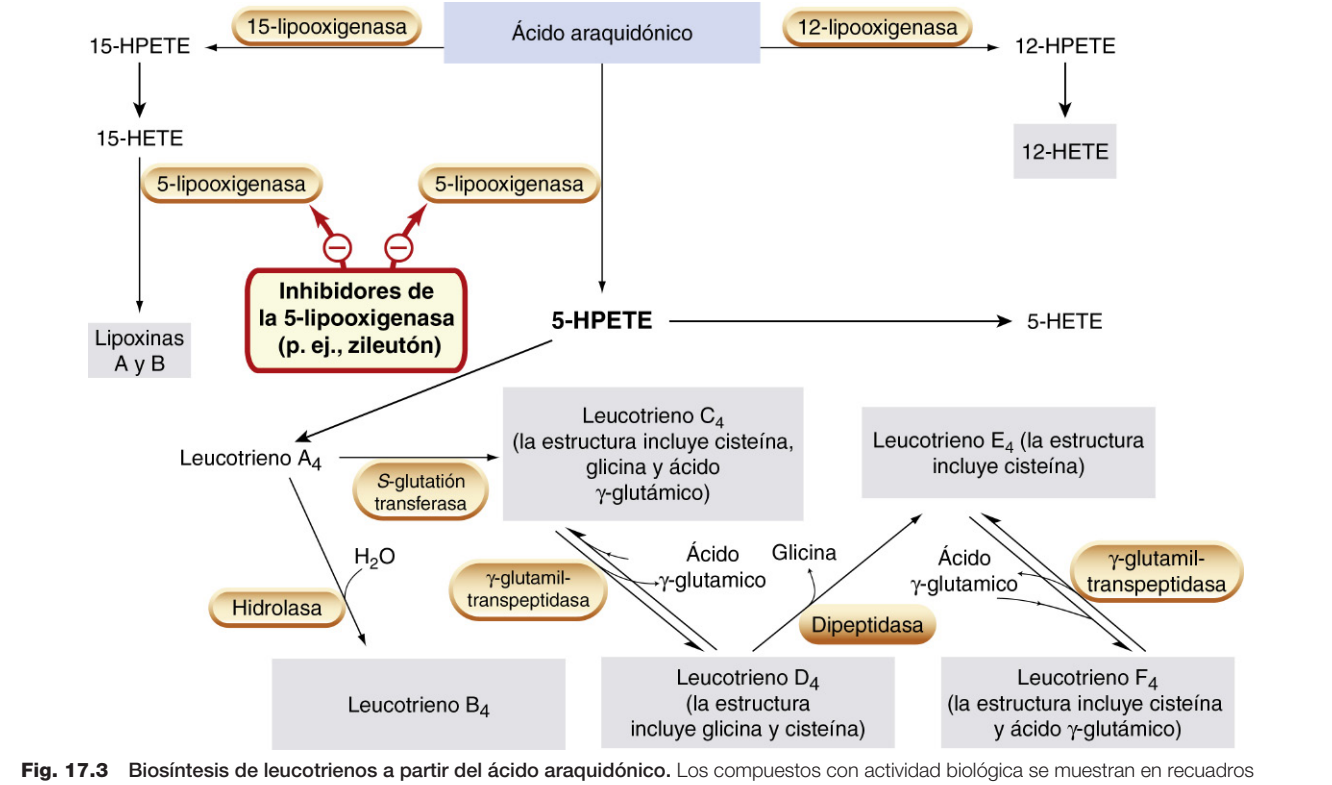


Fig. 17.3 Biosíntesis de leucotrienos a partir del ácido araquidónico. Los compuestos con actividad biológica se muestran en recuadros grises. HETE, ácido hidroxieicosatetraenoico; HPETE, ácido hidroperoxieicosatetraenoico.

es importante, porque es abundante en las dietas ricas en pescado azul y, si está presente en cantidades suficientes, puede representar una fracción significativa de los ácidos grasos celulares. Cuando esto ocurre, disminuye la producción de PGE_2 proinflamatoria y, más significativamente, también la producción de TXA_2. Esta puede ser la base, en parte, de las acciones beneficiosas, antiinflamatoria y cardiovascular, que se atribuyen a las dietas ricas en este tipo de productos marinos (v. también información sobre resolvinas en «Lipoxinas y resolvinas», más adelante).

El endocannabinoide *anandamida* (v. capítulo 19) es un derivado etanolamina del ácido araquidónico y, sorprendentemente, la COX-2 también puede oxidarlo para formar una gama de *prostamidas*. El interés por estas sustancias está aumentando. Actúan en los receptores de prostanoides, pero suelen presentar una farmacología singular.

CATABOLISMO DE LOS PROSTANOIDES

Es un proceso que se desarrolla en varios pasos. Después de la captación mediada por transportadores, la mayoría de las prostaglandinas se inactivan rápidamente por las enzimas *deshidrogenasa* y *reductasa* de prostaglandina. Estas enzimas actúan sobre el grupo 15-hidroxilo (v. fig. 17.1) y el doble enlace 13-14, y los dos son importantes para su actividad biológica. Los productos inactivos se degradan aún más por las enzimas que oxidan los ácidos grasos en general, y se excretan en la orina. Las deshidrogenasas de prostaglandina están presentes en altas concentraciones en el pulmón, y el 95% de las PGE_2, PGE_1 o $PGF_{2\alpha}$ infundidas se inactiva después de pasar solo una vez por los pulmones, lo que significa que normalmente llega poca cantidad a la circulación arterial. La semivida de la mayoría de las prostaglandinas en la circulación es de menos de 1 min.

El TXA_2 y la PGI_2 son ligeramente diferentes. Ambos son inherentemente inestables y se degradan de forma espontánea y rápida (en 30 s y 5 min, respectivamente) en los líquidos biológicos para dar lugar a TXB_2 inactivo y 6-ceto-$PGF_{1\alpha}$, respectivamente. Estos compuestos se siguen metabolizando, pero sin relevancia para el objeto de este capítulo.

RECEPTORES DE PROSTANOIDES

Existen cinco clases principales de receptores de prostanoides (Woodward et al., 2011), y todos ellos son receptores acoplados a proteínas G (tabla 17.1). Se denominan receptores DP, FP, IP, EP y TP, en función de si sus ligandos son del tipo PGD, PGF, PGI, PGE o TXA, respectivamente. Algunos tienen más subtipos, por ejemplo, los receptores EP se subdividen en cuatro subgrupos.

ACCIONES DE LOS PROSTANOIDES

Los prostanoides afectan a la mayoría de los tejidos y ejercen una asombrosa variedad de efectos.

- La PGD_2 produce vasodilatación en muchos lechos vasculares, inhibición de la agregación plaquetaria, relajación del músculo gastrointestinal y uterino, y modificación de la liberación de hormonas en el hipotálamo y la hipófisis. Tiene un efecto broncoconstrictor a través de una acción secundaria sobre los receptores TP.
- La $PGF_{2\alpha}$ produce contracción uterina en los seres humanos (v. capítulo 35), luteólisis en algunas especies (p. ej., en las vacas) y broncoconstricción en otras (perros y gatos).
- La PGI_2 produce vasodilatación, inhibición de la agregación plaquetaria (v. capítulo 24), liberación de renina y natriuresis por su efecto sobre la reabsorción tubular de Na^+.
- El TXA_2 produce vasoconstricción, agregación plaquetaria (v. capítulo 24) y broncoconstricción (más marcada en los cobayas que en los seres humanos).

Tabla 17.1 Esquema simplificado de la clasificación de los receptores de prostanoides según sus efectos fisiológicos

Receptor	Ligandos fisiológicos	Distribución	Efectos fisiológicos generales	Sistema de señalización
IP	$I_2 \gg D_2$	Abundante en el sistema cardiovascular, plaquetas, neuronas y en otros sitios	Actividades inhibidoras generales: por ejemplo, relajación del músculo liso, efectos antiinflamatorios y antiagregantes	G_S ↑ AMPc
DP_1	$D_2 \gg E_2$	Poco abundante; músculo liso vascular, plaquetas, SNC, vías respiratorias, ojo		
EP_2	$E_2 > F_{2\alpha}$	Amplia distribución		
EP_4	$E_2 > F_{2\alpha}$	Amplia distribución		
TP	$TXA_2 = H_2 > D_2$	Abundante en el sistema cardiovascular, plaquetas y células inmunitarias Dos subtipos conocidos con acciones opuestas	Excitadores generales: por ejemplo, contracción del músculo liso, acciones proinflamatorias y de agregación plaquetaria	G_q/G_{11} [PLC]* ↑ Ca^{2+}
FP	$F_{2\alpha} > D_2$	Expresión muy alta en los órganos reproductores femeninos		
EP_1	$E_2 > F_{2\alpha}$	Miometrio, intestino y pulmones		
EP_3	$E_2 > F_{2\alpha}$	Amplia distribución en todo el organismo; muchas isoformas con diferentes acoplamientos a proteínas G	Actividades inhibidoras generales: por ejemplo, relajación del músculo liso, efectos antiinflamatorios y antiagregantes	G_i/G_o ↓ AMPc
DP_2	$D_2 > F_{2\alpha}$	Estructura diferente a otros receptores de prostanoides Distribución amplia, que comprende las células inmunitarias		

*PLC puede que no participe en la señalización de EP_1.
Datos derivados de Woodward et al., 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

La PGE_2, el prostanoide «inflamatorio» predominante, tiene las siguientes acciones:

- Sobre los receptores EP_1, produce contracción del músculo liso bronquial y gastrointestinal.
- Sobre los receptores EP_2, produce broncodilatación, vasodilatación, estimulación de la secreción de líquido intestinal y relajación del músculo liso gastrointestinal.
- Sobre los receptores EP_3, produce contracción del músculo liso intestinal, inhibición de la secreción de ácido gástrico (v. capítulo 30), aumento de la secreción de moco gástrico, inhibición de la lipólisis, inhibición de la liberación de neurotransmisores del sistema nervioso autónomo y estimulación de la contracción del útero en las mujeres embarazadas (capítulo 35).
- Sobre los receptores EP_4, produce efectos similares a los de la estimulación de EP_2 (originalmente se creía que eran un solo receptor). La activación del receptor produce vasodilatación, así como «maduración» cervical. Es probable que algunos de los efectos inhibidores de la PGE_2 sobre la activación de los leucocitos estén mediados por este receptor.

Varios fármacos clínicamente útiles actúan sobre los receptores prostanoides. El **misoprostol** es un agonista de EP_2/EP_3 que se utiliza para suprimir la secreción de ácido gástrico (v. capítulo 30), el **bimatoprost,**[4] el **latanoprost,** el **tafluprost** y el **travoprost** son agonistas de FP que se utilizan en el tratamiento del glaucoma (v. capítulo 13), y el **iloprost** y el **epoprostenol** son agonistas de IP que se usan para tratar la hipertensión pulmonar (v. capítulo 22).

FUNCIÓN DE LOS PROSTANOIDES EN LA INFLAMACIÓN

La respuesta inflamatoria se acompaña inevitablemente de la liberación de prostanoides. Predomina la PGE_2, aunque la PGI_2 también es importante. En las áreas de inflamación aguda, los tejidos y los vasos sanguíneos locales producen PGE_2 y PGI_2, mientras que los mastocitos liberan principalmente PGD_2. En la inflamación crónica, las células de las series de monocitos/macrófagos también liberan PGE_2 y TXA_2. Juntos, los prostanoides ejercen una especie de efecto de yin-yang en la inflamación, estimulando algunas respuestas y disminuyendo otras. Los efectos más importantes son los siguientes.

Por sí mismas, la PGE_2, la PGI_2 y la PGD_2 son vasodilatadores potentes y actúan de forma sinérgica con otros vasodilatadores inflamatorios, como la histamina y la bradicinina. Esta acción dilatadora combinada sobre las arteriolas precapilares contribuye al enrojecimiento y al aumento del flujo sanguíneo en las áreas de inflamación aguda. Los prostanoides no aumentan directamente la permeabilidad de las vénulas poscapilares, pero potencian los efectos de la histamina y la bradicinina. Del mismo modo, no producen dolor por sí mismos, pero sensibilizan las fibras aferentes C (v. capítulo 42) a los efectos de la bradicinina y otros estímulos nocivos. Los efectos antiinflamatorios y analgésicos de los fármacos similares al ácido acetilsalicílico (AINE; v. capítulo 26) derivan en gran medida de su capacidad para bloquear estas acciones.

Las prostaglandinas de la serie E también son pirógenas (es decir, producen fiebre). Se encuentran en altas concentraciones en el líquido cefalorraquídeo durante la infección, y el aumento de la temperatura (que se atribuye a las citocinas) realmente está mediado por la liberación de PGE_2. Los AINE ejercen su actividad antipirética (v. capítulo 26) mediante la inhibición de la síntesis de PGE_2 en el hipotálamo.

Sin embargo, algunas prostaglandinas tienen efectos antiinflamatorios que son importantes durante la fase de resolución de la inflamación. Por ejemplo, la PGE_2 disminuye la liberación de enzimas lisosómicas y la producción de metabolitos tóxicos del oxígeno en los neutrófilos, así como la liberación de histamina en los mastocitos.

Prostanoides

- El término *prostanoides* abarca las prostaglandinas y los tromboxanos.
- Las ciclooxigenasas (COX) oxidan el araquidonato, produciendo las sustancias intermedias inestables: PGG_2 y PGH_2. Estas se transforman enzimáticamente en las diferentes especies de prostanoides.
- Existen dos isoformas principales de COX: la COX-1, una enzima constitutiva, y la COX-2, que suele inducirse por estímulos inflamatorios.
- Los prostanoides principales son:
  - PGI_2 (prostaciclina), predominantemente del endotelio vascular, actúa sobre los receptores IP, produciendo vasodilatación e inhibición de la agregación plaquetaria.
  - Tromboxano (TX) A_2, predominantemente de las plaquetas, actúa sobre los receptores TP, produciendo agregación plaquetaria y vasoconstricción.
  - La PGE_2 es importante en las respuestas inflamatorias y es un mediador de la fiebre y el dolor. Otros efectos son:
    En los receptores EP_1: contracción del músculo liso bronquial y del tubo digestivo.
    En los receptores EP_2: relajación del músculo liso bronquial, vascular y del tubo digestivo.
    En los receptores EP_3: inhibición de la secreción de ácido gástrico, aumento de la secreción de moco gástrico, contracción del útero durante el embarazo y del músculo liso gastrointestinal, inhibición de la lipólisis y de la liberación de neurotransmisores autónomos.
- La $PGF_{2\alpha}$ actúa sobre los receptores FP, que se encuentran en el músculo liso uterino (y otros) y el cuerpo lúteo, produciendo la contracción del útero y la luteólisis (en algunas especies).
- La PGD_2 procede particularmente de los mastocitos y actúa sobre los receptores DP, causando vasodilatación e inhibición de la agregación plaquetaria.

LEUCOTRIENOS

Los leucotrienos (*leuco-* porque los sintetizan los leucocitos, y *-trienos* porque contienen un sistema trieno conjugado de enlaces dobles; v. fig. 17.1) se sintetizan a partir del ácido araquidónico por las vías catalizadas por la lipooxigenasa. Estas enzimas citosólicas solubles se encuentran principalmente en los pulmones, las plaquetas, los mastocitos y los leucocitos. La enzima principal de este grupo es la *5-lipooxigenasa.* En la activación de las células, esta

[4]Algunas mujeres con glaucoma que se trataron con gotas oculares con bimatoprost estaban encantadas con un efecto secundario de este fármaco: la estimulación del crecimiento de las pestañas. No pasó mucho tiempo antes de que se hubiera establecido un mercado próspero para su uso «al margen de las indicaciones del prospecto» en balnearios de belleza. Con el tiempo, la FDA aprobó una preparación específica para esta indicación estética.

Aplicaciones clínicas de los prostanoides



- Ginecológicas y obstétricas (v. capítulo 35):
  - Interrupción del embarazo: **gemeprost** o **misoprostol** (un análogo metabólicamente estable de la prostaglandina [PG] E).
  - Inducción del parto: **dinoprostona** o **misoprostol.**
  - Hemorragia posparto: **carboprost.**
- Gastrointestinales:
  - Para prevenir las úlceras pépticas asociadas al uso de fármacos antiinflamatorios no esteroideos: **misoprostol** (v. capítulo 30).
- Cardiovasculares:
  - Para mantener la permeabilidad del conducto arterioso hasta la corrección quirúrgica del defecto en los bebés con ciertas malformaciones cardíacas congénitas: **alprostadilo** (PGE_1).
  - Para inhibir la agregación plaquetaria (p. ej., durante la hemodiálisis): **epoprostenol** (PGI_2), especialmente si la **heparina** está contraindicada.
  - Hipertensión pulmonar primaria: **epoprostenol** (v. capítulo 22).
- Oftálmicas:
  - Glaucoma de ángulo abierto: **latanoprost** en gotas para los ojos.

enzima se transloca a la membrana nuclear, donde se asocia con una proteína accesoria fundamental, que se denomina cariñosamente FLAP (*five-lipoxygenase activating protein,* proteína activadora de la 5-lipooxigenasa). La 5-lipooxigenasa incorpora un grupo hidroperóxido en la posición C5 del ácido araquidónico para formar *ácido 5-hidroperoxitetraenoico* (5-HPETE; v. fig. 17.3), que da lugar a la producción del leucotrieno (LT) inestable A_4. Este puede convertirse enzimáticamente en LTB_4 y, utilizando una vía distinta que implica la conjugación con glutatión, en los leucotrienos que contienen cisteinilo: LTC_4, LTD_4, LTE_4 y LTF_4 (también denominados *leucotrienos sulfidopéptidos*). Estos cisteinil-leucotrienos se producen principalmente por los eosinófilos, los mastocitos, los basófilos y los macrófagos. Las mezclas de estas sustancias constituyen la actividad biológica que históricamente se ha atribuido a la *sustancia de reacción lenta de la anafilaxia* (SRS-A), una sustancia que hace muchos años se demostró que se generaba en el pulmón de cobayas durante la anafilaxia y que se pensaba que era importante en el asma.

El LTB_4 se produce principalmente por los neutrófilos. Las lipoxinas y otros productos activos, algunos de los cuales tienen propiedades antiinflamatorias, también se producen a partir del araquidonato por esta vía (v. figs. 17.1 y 17.3).

El LTB_4 se metaboliza por una enzima del citocromo P450 especial unida a la membrana de los neutrófilos, y luego se oxida más hasta 20-carboxi-LTB_4. El LTC_4 y el LTD_4 se metabolizan hasta LTE_4, que se excreta en la orina.

RECEPTORES DE LEUCOTRIENOS

Los receptores de leucotrienos se denominan BLT (dos subtipos) si el ligando es LTB_4, y CysLT (dos subtipos) para los cisteinil-leucotrienos. Sus mecanismos de transducción no se han dilucidado completamente y puede haber más receptores implicados en los efectos de estos mediadores potentes.

ACCIONES DE LOS LEUCOTRIENOS

Los cisteinil-leucotrienos tienen actividades importantes en los sistemas respiratorio y cardiovascular, y se han definido receptores específicos para el LTD_4 gracias a la existencia de numerosos antagonistas selectivos. Los antagonistas del receptor CysLT, el **zafirlukast** y el **montelukast,** se utilizan actualmente en el tratamiento del asma (v. capítulo 28), con frecuencia combinados con glucocorticoides. Los cisteinil-leucotrienos pueden mediar los cambios cardiovasculares de la anafilaxia aguda. Por todo ello, los inhibidores de la 5-lipooxigenasa son candidatos evidentes a convertirse en fármacos antiasmáticos (v. capítulo 28) y antiinflamatorios. Uno de estos fármacos, el **zileutón,** está disponible en algunos países, pero aún no ha conseguido un lugar definido en el ámbito terapéutico (v. Larsson et al., 2006).

Sistema respiratorio. Los cisteinil-leucotrienos son potentes espasmógenos que producen contracción del músculo bronquiolar humano *in vitro* de manera dependiente de la dosis. El LTE_4 es menos potente que el LTC_4 y el LTD_4, pero su efecto es mucho más duradero. Todos producen un aumento en la secreción de moco. Cuando se administran en forma de aerosol a voluntarios, reducen la conductancia específica de las vías respiratorias y el flujo espiratorio máximo, y estos efectos son más prolongados que los producidos por la histamina (fig. 17.4).

Sistema cardiovascular. Cuando se administran pequeñas cantidades de LTC_4 o LTD_4 por vía intravenosa, se produce una caída rápida y breve de la presión arterial, y una constricción significativa de los pequeños vasos de resistencia coronarios. Cuando se administran por vía subcutánea, son equipotentes a la histamina en cuanto a la producción de pápulas y eritema. Si se administra por vía tópica en la nariz, el LTD_4 aumenta el flujo sanguíneo nasal y la permeabilidad vascular local.

Función de los leucotrienos en la inflamación. El LTB_4 es un potente quimiotáctico para los neutrófilos y los macrófagos (v. fig. 6.2). En los neutrófilos también incrementa la expresión de moléculas de adhesión de la membrana, la producción de productos tóxicos del oxígeno y la liberación de enzimas granulares. En los macrófagos y los linfocitos estimula la proliferación y la liberación de citocinas. Se encuentra en los exudados inflamatorios y en los tejidos en muchos trastornos inflamatorios, como la artritis reumatoide, la psoriasis y la colitis ulcerosa.

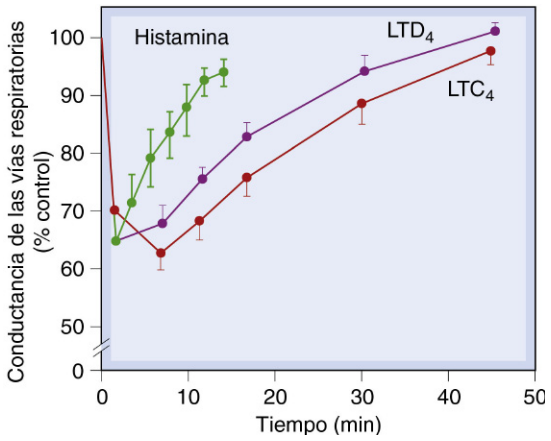


Fig. 17.4 Evolución del efecto de los cisteinil-leucotrienos y la histamina sobre la conductancia específica de las vías respiratorias en seis sujetos normales. La conductancia específica de las vías respiratorias se midió en un pletismógrafo de cuerpo entero con volumen constante, y los fármacos se administraron por inhalación. *(Tomado de Barnes et al., 1984.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Los cisteinil-leucotrienos están presentes en el esputo de los pacientes con bronquitis crónica en cantidades biológicamente activas. Tras la exposición al antígeno se liberan en muestras *in vitro* de pulmón asmático humano, y en el líquido del lavado nasal en pacientes con rinitis alérgica. Hay datos a favor de que contribuyen a la hiperreactividad bronquial subyacente en los asmáticos, y se cree que se encuentran entre los principales mediadores de las fases tanto temprana como tardía del asma (v. fig. 28.2).

Leucotrienos

- La 5-lipooxigenasa oxida el ácido araquidónico para formar ácido 5-hidroperoxieicosatetraenoico (5-HPETE), que se convierte en el leucotrieno (LT) A_4. Este, a su vez, puede convertirse en LTB_4 o en una serie de productos combinados con glutatión: los cisteinil-leucotrienos LTC_4, LTD_4 y LTE_4.
- El LTB_4, que actúa sobre receptores específicos, provoca la adhesión, la quimiotaxia y la activación de los polimorfos y los monocitos, y estimula la proliferación y la producción de citocinas en los macrófagos y los linfocitos.
- Los cisteinil-leucotrienos producen:
  - Contracción del músculo bronquial.
  - Vasodilatación de la mayoría de los vasos, pero vasoconstricción coronaria.
- El LTB_4 es un mediador importante en todos los tipos de inflamación; los cisteinil-leucotrienos son especialmente importantes en el asma.

Di Gennaro y Haeggstrom (2012) han aportado una buena descripción de las últimas ideas sobre el papel de estos mediadores en la inflamación.

LIPOXINAS Y RESOLVINAS

Se ha identificado recientemente un grupo de metabolitos del trihidroxi-araquidonato denominados lipoxinas (v. figs. 17.1 y 17.3), que se forman por la acción concertada de las enzimas 5- y 12 o 15-lipooxigenasa durante la inflamación. Las lipoxinas actúan sobre los leucocitos polimorfonucleares a través de un sistema distinto de receptores acoplados proteínas G (que también reconocen otros factores antiinflamatorios, como la anexina A_1), y que se oponen a la acción de los estímulos proinflamatorios, proporcionando lo que podría llamarse «señales de interrupción» para la inflamación (revisado por Ryan y Godson, 2010). El ácido acetilsalicílico (inhibidor de la COX; v. capítulo 26) estimula la síntesis de lipoxinas, ya que la COX-2 inhibida por el ácido acetilsalicílico, aunque no pueda sintetizar prostaglandinas, sí puede seguir produciendo hidroxiácidos grasos. Probablemente, la formación de lipoxinas contribuye a los efectos antiinflamatorios del ácido acetilsalicílico, algunos de los cuales no se explican completamente por la inhibición de la producción de prostaglandinas (v. Gilroy y Perretti, 2005; Serhan, 2005).

Las resolvinas, como su nombre sugiere, son una serie de compuestos que cumplen una función similar, pero, a diferencia de las lipoxinas, su ácido graso precursor es el ácido eicosapentaenoico. Los aceites de pescado son ricos en este ácido graso, y es probable que al menos algunos de sus beneficios antiinflamatorios se produzcan a través de la conversión a estos compuestos tan activos (v. Zhang y Spite, 2012, para consultar una revisión reciente de este interesante tema). El receptor de los leucocitos para las resolvinas se llama Chem 23. Las resolvinas pueden contrarrestar el dolor inflamatorio (Xu et al., 2010), y sus análogos se están estudiando para tratar diversos trastornos inflamatorios (Lee y Surh, 2012).

FACTOR ACTIVADOR DE PLAQUETAS

El *factor activador de plaquetas,* también denominado PAF-acéter y AGEPC (acetil-gliceril-éter-fosforilcolina), es un lípido biológicamente activo que puede producir efectos en concentraciones extremadamente bajas (menos de 10^{-10} mol/l) a través de su receptor acoplado a la proteína G (G_q/G_{11}; estimula la producción de AMPc). Sin embargo, el nombre es algo engañoso, porque el PAF tiene actividad sobre una variedad de células diana diferentes, y se cree que es un mediador importante en procesos inflamatorios y alérgicos, tanto agudos como crónicos.

BIOSÍNTESIS

El PAF (v. fig. 17.1) se produce por las plaquetas en respuesta a la trombina y por las células inflamatorias activadas. Se sintetiza a partir de determinados fosfolípidos (acil-PAF), que tienen un ácido graso hexadecilo u octadecilo con un enlace éter en C1, un ácido graso insaturado como el ácido araquidónico con enlace éster en C2 y una base de fosforilcolina en C3. La acción de la PLA_2 sobre el acil-PAF elimina el ácido araquidónico de C2, dejando *liso-PAF,* que es acetilado por una *acetiltransferasa* para producir PAF. Este, a su vez, puede ser inactivado por una *acetilhidrolasa,* que forma liso-PAF.

ACCIONES Y FUNCIÓN EN LA INFLAMACIÓN

El PAF puede reproducir muchos de los signos y síntomas de la inflamación. Cuando se inyecta por vía local, produce vasodilatación (y, por lo tanto, eritema), aumento de la permeabilidad vascular y formación de pápulas. Las dosis más altas producen hiperalgesia. Es una potente quimiotaxina para los neutrófilos y los monocitos, y atrae eosinófilos hacia la mucosa bronquial en la fase tardía del asma (v. fig. 28.3). El PAF contrae el músculo liso, tanto bronquial como ileal.

El PAF activa la PLA_2 y estimula la producción de araquidonato en muchas células. En las plaquetas aumenta la producción de TXA_2, y da lugar al cambio de forma y la liberación del contenido de los gránulos. Esto es importante en la hemostasia y la trombosis (v. capítulo 24).

Las actividades antiinflamatorias de los glucocorticoides pueden deberse, al menos en parte, a la inhibición de la síntesis del PAF (v. fig. 17.2). Los antagonistas competitivos del PAF y/o los inhibidores específicos de la *liso-PAF acetiltransferasa* podrían ser fármacos antiinflamatorios y/o antiasmáticos útiles. Se está desarrollando un ensayo clínico del antagonista del PAF **lexipafant** para el tratamiento de la pancreatitis aguda (v. Leveau et al., 2005). La **rupatadina** es un antagonista combinado del PAF y H_1 que está disponible en algunos países para el tratamiento de los síntomas alérgicos, pero no está claro si su actividad anti-PAF (si existe) se suma clínicamente a su efecto como antagonista H_1.

COMENTARIOS FINALES

En este capítulo nos hemos centrado en la histamina y los mediadores lipídicos. En algunas especies (p. ej., los roedores), la 5-HT (capítulo 15) tiene propiedades proinflamatorias. Otros factores de bajo peso molecular también tienen actividades proinflamatorias, como algunas purinas (capítulo 16) y el óxido nítrico (capítulo 20).

Factor activador de plaquetas (PAF)

- Los precursores del PAF se liberan de las células inflamatorias activadas mediante la fosfolipasa A_2. Tras una acetilación posterior, el PAF resultante se libera y actúa sobre receptores específicos en las células diana.
- Las actividades farmacológicas comprenden vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular, quimiotaxia y activación de leucocitos (especialmente los eosinófilos), activación y agregación plaquetarias, y contracción del músculo liso.
- El PAF participa en la hiperreactividad bronquial y en la fase tardía del asma.
- Se están realizando estudios clínicos de un antagonista del PAF, el **lexipafant,** en la pancreatitis.

BIBLIOGRAFÍA Y LECTURAS RECOMENDADAS

Ariel, A., Serhan, C.N., 2007. Resolvins and protectins in the termination program of acute inflammation. Trends Immunol. 28, 176-183. (*Very accessible review on these unusual lipid mediators which promote inflammatory resolution and the link with fish oils*)

Barnes, N.C., Piper, P.J., Costello, J.F., 1984. Comparative effects of inhaled leukotriene C_4, leukotriene D_4, and histamine in normal human subjects. Thorax 39, 500-504.

Di Gennaro, A., Haeggstrom, J.Z., 2012. The leukotrienes: immune-modulating lipid mediators of disease. Adv. Immunol. 116, 51-92. (*Useful update on leukotriene actions in inflammation. Recommended*)

Gilroy, D.W., Perretti, M., 2005. Aspirin and steroids: new mechanistic findings and avenues for drug discovery. Curr. Opin. Pharmacol. 5, 405-411. (*A very interesting review dealing with anti-inflammatory substances that are released during the inflammatory response and that bring about resolution; it also deals with a rather odd effect of aspirin - its ability to boost the production of anti-inflammatory lipoxins. Easy to read and informative*)

Jutel, M., Akdis, M., Akdis, C.A., 2009. Histamine, histamine receptors and their role in immune pathology. Clin. Exp. Allergy 39, 1786-1800. (*Excellent review. Easy to read*)

Kim, N., Luster, A.D., 2007. Regulation of immune cells by eicosanoid receptors. ScientificWorld J. 7, 1307-1328. (*Useful overview of eicosanoids, their biology and receptor family*)

Larsson, B.M., Kumlin, M., Sundblad, B.M., et al., 2006. Effects of 5-lipoxygenase inhibitor zileuton on airway responses to inhaled swine house dust in healthy subjects. Respir. Med. 100, 226-237. (*A paper dealing with the effects of zileuton, a 5-lipoxygenase inhibitor, on the allergic response in humans; the results are not unequivocally positive, but the study is an interesting one*)

Lee, H.N., Surh, Y.J., 2012. Therapeutic potential of resolvins in the prevention and treatment of inflammatory disorders. Biochem. Pharmacol. 84, 1340-1350. (*Good review of this fast moving field. Easy to read*)

Leveau, P., Wang, X., Sun, Z., et al., 2005. Severity of pancreatitis-associated gut barrier dysfunction is reduced following treatment with the PAF inhibitor lexipafant. Biochem. Pharmacol. 69, 1325-1331. (*A paper dealing with the role of the PAF inhibitor lexipafant in pancreatitis; this is an experimental study using a rat model but provides a useful insight into the potential clinical role of such an antagonist*)

Okunishi, K., Peters-Golden, M., 2011. Leukotrienes and airway inflammation. Biochim. Biophys. Acta 1810, 1096-1102. (*Easy-to-read account of leukotrienes in airway disease and the status of drugs that interfere with their synthesis or action*)

Ryan, A., Godson, C., 2010. Lipoxins: regulators of resolution. Curr. Opin. Pharmacol. 10, 166-172.

Serhan, C.N., 2005. Lipoxins and aspirin-triggered 15-epi-lipoxins are the first lipid mediators of endogenous anti-inflammation and resolution. Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids 73, 141-162. (*A paper reviewing the lipoxins - anti-inflammatory substances formed by the 5-lipoxygenase enzyme; also discusses the action of aspirin in boosting the synthesis of these compounds and the receptors on which they act. A good review that summarises a lot of work*)

Woodward, D.F., Jones, R.L., Narumiya, S., 2011. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXXIII: classification of prostanoid receptors, updating 15 years of progress. Pharmacol. Rev. 63, 471-538. (*Definitive and comprehensive review by the leaders in the field*)

Xu, Z.Z., Zhang, L., Liu, T., et al., 2010. Resolvins RvE_1 and RvD_1 attenuate inflammatory pain via central and peripheral actions. Nat. Med. 16, 592-597. (*Fascinating paper reporting the ability of these anti-inflammatory lipids to reduce pain*)

Yanagisawa, M., Kurihara, H., Kimura, S., et al., 1988. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. Nature 332, 411-415. (*The discovery of endothelin - a remarkable tour de force*)

Zhang, M.J., Spite, M., 2012. Resolvins: anti-inflammatory and proresolving mediators derived from omega-3 polyunsaturated fatty acids. Annu. Rev. Nutr. 32, 203-227. (*Explores the link between 'fish oils' and anti-inflammatory resolving production*)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

18 Hormonas locales 2: péptidos y proteínas

RESUMEN

Después de analizar en el capítulo anterior las hormonas locales con estructura molecular más pequeña, a continuación centraremos nuestra atención en los péptidos y las proteínas, que son compuestos de mayor magnitud en términos moleculares. Constituyen un grupo muy diverso y, a diferencia de otros que se describen en el capítulo 17, comprenden compuestos (p. ej., citocinas) que parece que se relacionan exclusivamente con la defensa del huésped. Se comienza con algunas observaciones introductorias generales sobre la síntesis y la secreción de proteínas y péptidos. A continuación se analizan con más detalle la bradicinina, los neuropéptidos y las citocinas (interleucinas, quimiocinas e interferones). Por último, se concluirá con algunas observaciones sobre otras proteínas y péptidos con actividad antiinflamatoria.

INTRODUCCIÓN

A pesar de que varios de los mediadores descubiertos en las fases iniciales del desarrollo de la farmacología fueron reconocidos como péptidos, la comprensión de sus propiedades farmacológicas fue muy limitada hasta los años setenta, cuando se habilitaron técnicas para purificar, secuenciar y sintetizar péptidos y proteínas. El desarrollo de la cromatografía líquida de alto rendimiento y la síntesis de péptidos en fase sólida, por ejemplo, han acelerado enormemente la evolución de esta área y, aunque fue difícil (y todavía lo es) sintetizar químicamente proteínas que contienen 50 o más aminoácidos, las técnicas de biología molecular han proporcionado una ruta alternativa rápida para su síntesis. De hecho, el uso de proteínas recombinantes como fármacos (impulsado principalmente por la industria biotecnológica emergente) está ganando terreno con rapidez (v. capítulo 59).

El uso de la biología molecular ha ayudado a entender la farmacología de los péptidos y las proteínas también de muchas otras formas. La disponibilidad de anticuerpos monoclonales para radioinmunoanálisis e inmunocitoquímica ha resuelto muchos problemas cuantitativos. Los experimentos con animales modificados genéticamente, en los que se han eliminado o se sobreexpresan genes que codifican péptidos o receptores, proporcionan información muy valiosa sobre sus funciones, al igual que lo hace el uso de oligonucleótidos antisentido y ARNsi (v. también capítulo 59) para silenciar estos genes. Además, el control de la síntesis de precursores puede estudiarse indirectamente midiendo el ARNm, para lo que se han desarrollado técnicas muy sensibles y específicas. La técnica de hibridación *in situ* permite mapear la localización y la abundancia del ARNm con una resolución microscópica.

En resumen, el panorama molecular ha cambiado por completo. Mientras que el descubrimiento de nuevos mediadores de «moléculas pequeñas» prácticamente ha concluido, la aparición de nuevas proteínas y mediadores peptídicos continúa a buen ritmo: se han descubierto más de 100 citocinas desde que se describió la interleucina 2 (IL-2) por primera vez en 1982.

PRINCIPIOS GENERALES DE LA FARMACOLOGÍA DE LAS PROTEÍNAS Y LOS PÉPTIDOS

ESTRUCTURA

Generalmente, los mediadores peptídicos y proteicos tienen una longitud que varía desde 3 hasta aproximadamente 200 aminoácidos, y la línea divisoria arbitraria entre péptidos y proteínas está en alrededor de 50 residuos. Una diferencia importante es que las proteínas necesitan adoptar una estructura plegada compleja para ejercer su función específica, mientras que los péptidos cortos son flexibles en la mayoría de los casos. Los residuos específicos en las proteínas y los péptidos suelen someterse a modificaciones postraduccionales, como *amidación, glucosilación, acetilación, carboxilación, sulfatación* o *fosforilación.* También pueden contener enlaces disulfuro *intramoleculares,* de forma que la molécula adopta una estructura parcialmente cíclica, o pueden consistir en dos o más cadenas independientes unidas por enlaces disulfuro *intermoleculares.*

En términos generales, las proteínas más grandes adoptan configuraciones limitadas en las que sus grupos funcionales quedan expuestos en ubicaciones fijas de su superficie; estos interactuarán con diversos sitios en sus correspondientes receptores de acuerdo con el modelo de «llave y cerradura». Para hacerse una idea de cómo encajan los péptidos flexibles en un sitio receptor de esta forma, puede evocarse la imagen de un espagueti cocido que penetra en una cerradura. Esta singular característica ha impedido en gran medida el diseño racional de análogos no peptídicos que remeden la acción de las proteínas y los péptidos en sus receptores (peptidomiméticos). Sin embargo, el uso de métodos de cribado aleatorio (para disgusto de los racionalistas) ha dado lugar en los últimos años al descubrimiento de muchos *antagonistas* no peptídicos (aunque pocos *agonistas*) para los receptores de péptidos.

TIPOS DE MEDIADORES PEPTÍDICOS Y PROTEICOS

Los mediadores peptídicos y proteicos, que son secretados por las células y que actúan sobre receptores de superficie de las mismas células o de otras, pueden diferenciarse a grandes rasgos en cuatro grupos:

- Neurotransmisores (p. ej., los péptidos opioides endógenos, capítulo 42) y mediadores neuroendocrinos (p. ej., vasopresina, somatostatina, hormonas liberadoras hipotalámicas, ACTH, LH, FSH y TSH; v. capítulos 33-35). No se analizan en este capítulo.
- Hormonas de origen no nervioso: comprenden péptidos plasmáticos, en particular la angiotensina (capítulo 22) y la bradicinina, así como otras sustancias, como la insulina (capítulo 31), la endotelina (capítulo 22), el péptido natriurético auricular (capítulo 21) y la leptina (capítulo 32).
- Factores de crecimiento: los producen muchas células y tejidos diferentes que controlan el crecimiento y la diferenciación celulares (especialmente, en los adultos, en el sistema hematopoyético; v. capítulo 25).
- Mediadores del sistema inmunitario (citocinas; v. más adelante).

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

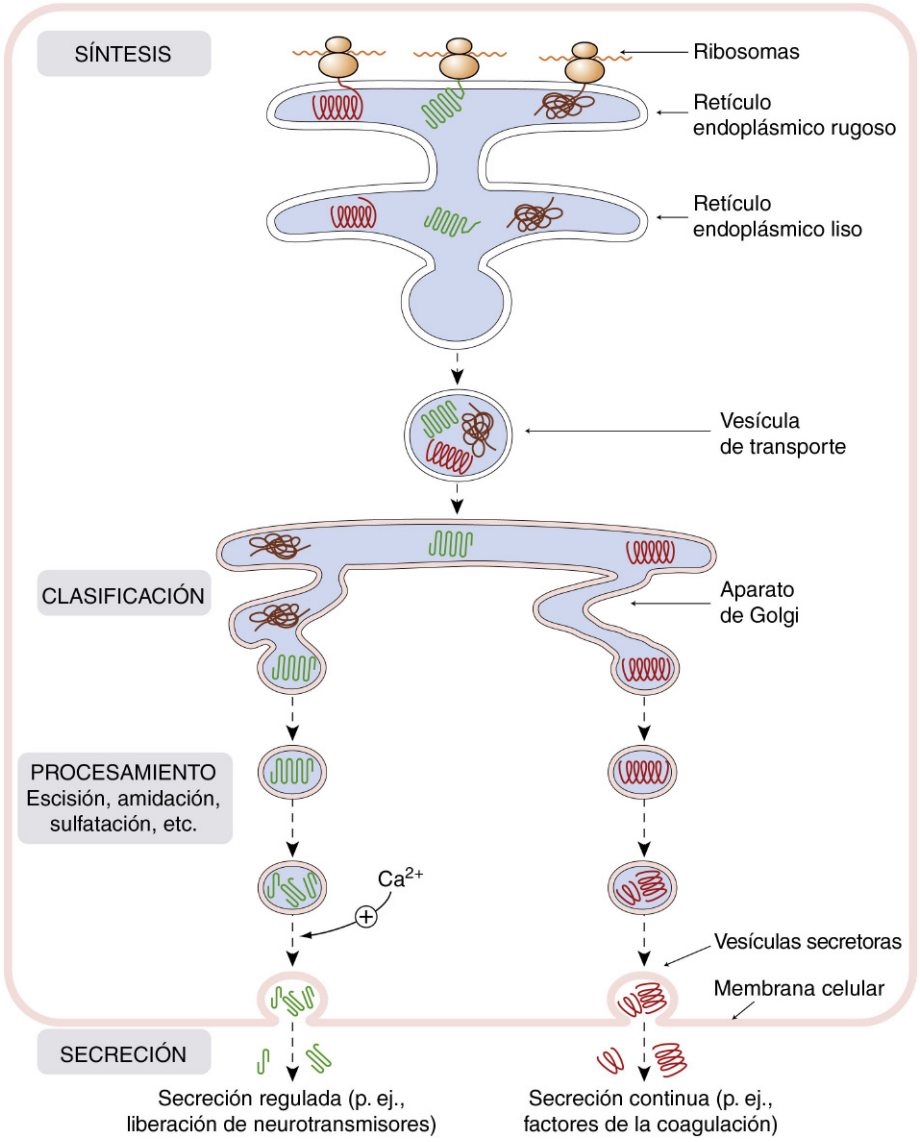


Fig. 18.1 Mecanismos celulares de la síntesis y liberación de péptidos. Las proteínas sintetizadas por los ribosomas se enroscan a través de la membrana del retículo endoplásmico rugoso, desde donde son enviadas al aparato de Golgi mediante vesículas transportadoras. Aquí, se clasifican y se empaquetan en vesículas secretoras. El procesamiento (escisión, glucosilación, amidación, sulfatación, etc.) tiene lugar en las vesículas de transporte y secretoras, y los productos son liberados por la célula mediante exocitosis. La secreción constitutiva (p. ej., de proteínas plasmáticas y factores de coagulación por las células hepáticas) se produce de forma continua, y se almacena poco material en las vesículas secretoras. La secreción regulada (p. ej., de neuropéptidos o citocinas) se produce en respuesta a un aumento de Ca^{2+} intracelular u otras señales intracelulares, y generalmente el material queda almacenado en cantidades significativas en vesículas secretoras hasta que se libera.

BIOSÍNTESIS Y REGULACIÓN DE PÉPTIDOS

La estructura de los péptidos, por supuesto, se codifica directamente en el genoma, de una manera muy diferente a la de (digamos) la acetilcolina, por lo que la fabricación intracelular es una cuestión de la síntesis de proteínas convencional. Suele comenzar con la fabricación de una proteína precursora en la que está incorporada la secuencia del péptido deseado. Es entonces cuando enzimas proteolíticas específicas escinden el péptido activo, y resulta un proceso de escultura más que de síntesis. La proteína precursora se empaqueta en las vesículas en el punto de la síntesis, y el péptido activo se forma *in situ* preparado para la liberación (fig. 18.1). Así, no hay necesidad de rutas biosintéticas especializadas, o de mecanismos de captación o de recaptura, que son importantes para la síntesis y la liberación de la mayoría de los mediadores no peptídicos (p. ej., 5-HT; capítulo 15).

PRECURSORES DE PÉPTIDOS

La proteína precursora, o *preprohormona,* normalmente de 100-250 residuos de longitud, consiste en un *péptido señal* N-terminal, seguido por un tramo variable de función desconocida, y una región que contiene un péptido que puede contener varias copias de fragmentos de distintos péptidos activos. Con frecuencia, se encuentran varios péptidos diferentes dentro de un precursor, pero a veces hay múltiples copias de un solo péptido.[1]

[1]En el caso del invertebrado *Aplysia,* un precursor de la proteína contiene no menos de 28 copias del mismo péptido corto.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

El *péptido señal* es muy hidrófobo, lo que facilita la inserción de la proteína en el retículo endoplásmico; el péptido señal se separa en una fase temprana del proceso para formar la *prohormona.*

Generalmente, los péptidos activos están delimitados dentro de la secuencia de la prohormona por pares de aminoácidos básicos (Lys-Lys o Lys-Arg), que son los puntos de escisión para las proteasas de tipo tripsina que liberan los péptidos. Esta *escisión endoproteolítica* generalmente se produce en el aparato de Golgi o en las vesículas secretoras, y las enzimas responsables se conocen como *convertasas de prohormonas.* El examen de la secuencia de la prohormona suele revelar puntos de escisión probables que delimitan péptidos previamente desconocidos. En algunos casos (p. ej., CGRP; v. más abajo) se han descubierto nuevos mediadores peptídicos de esta forma, pero hay muchos ejemplos a los que todavía no se les ha asignado una función. Sigue siendo un misterio si estos péptidos están, como extraños en un funeral, esperando para declarar su propósito o si simplemente son reliquias sin función alguna. También hay grandes tramos de la secuencia de la prohormona de función desconocida situados entre los fragmentos peptídicos activos.

La abundancia de ARNm que codifica preprohormonas particulares refleja el nivel de su expresión génica y es muy sensible a las condiciones fisiológicas. Este tipo de *control de la transcripción* es uno de los principales mecanismos por los que se regulan la expresión y la liberación del péptido a medio y a largo plazo. Por ejemplo, la inflamación aumenta la expresión y, por lo tanto, la liberación de varias citocinas por las células inmunitarias (v. capítulo 16). Las neuronas sensoriales responden a la inflamación periférica aumentando la expresión de las taquicininas (sustancia P y neurocininas A y B), que es importante en la génesis del dolor inflamatorio (v. capítulo 42).

DIVERSIDAD DENTRO DE LAS FAMILIAS DE PÉPTIDOS

Generalmente, los péptidos se producen en familias con secuencias y actividades similares o relacionadas. Por ejemplo, la proopiomelanocortina (POMC) es una fuente de corticotropina (ACTH), melanotropina (MSH) y β-endorfina, y todas ellas tienen una función en el control de la respuesta inflamatoria (así como en otros procesos).

CORTE Y EMPALME DE GENES COMO FUENTE DE DIVERSIDAD

La diversidad de los miembros de una familia de péptidos también puede surgir por corte y empalme de los genes o durante el procesamiento postraduccional de la prohormona. Los genes contienen regiones de codificación *(exones)* intercaladas con regiones no codificantes *(intrones)* y, cuando se transcribe el gen, el ARN resultante *(ARN nuclear heterólogo [ARNhn])* se corta y se empalma para eliminar los intrones y algunos de los exones, formando el ARNm final maduro, que se traduce. El control del proceso de corte y empalme proporciona una medida de control celular sobre los péptidos que se producen.

Por ejemplo, el gen de la calcitonina codifica la calcitonina en sí (importante en el metabolismo óseo, capítulo 36) y también un péptido completamente diferente (péptido relacionado con el gen de la calcitonina, CGRP, que participa en la patogenia de la migraña, capítulo 15). Los cortes y empalmes alternativos permiten a las células producir procalcitonina (que se expresa en las células tiroideas) o pro-CGRP (que se expresa en muchas neuronas) a partir del mismo gen. La sustancia P y la neurocinina A son dos taquicininas estrechamente relacionadas que pertenecen a la misma familia y se codifican por el mismo gen. Los cortes y empalmes alternativos dan lugar a la producción de dos proteínas precursoras; una de ellas incluye ambos péptidos y la otra solo la sustancia P. El cociente entre las dos varía ampliamente entre los tejidos, lo que genera uno o ambos péptidos, según corresponda.

MODIFICACIONES POSTRADUCCIONALES COMO FUENTE DE DIVERSIDAD PEPTÍDICA

Muchos péptidos, como las taquicininas y los péptidos relacionados con la ACTH (v. capítulo 33), deben someterse a la amidación enzimática en el terminal C para adquirir actividad biológica completa. Los tejidos también pueden producir péptidos de longitud variable a partir de la misma secuencia primaria por la acción de peptidasas específicas que cortan la cadena en diferentes puntos. Por ejemplo, la procolecistocinina (pro-CCK) contiene las secuencias de al menos cinco péptidos de tipo CCK cuya longitud varía de 4 a 58 residuos de aminoácidos, todos con la misma secuencia C-terminal. La CCK en sí (33 residuos) es el péptido principal que se produce en el intestino, mientras que el cerebro produce principalmente CCK-8. De manera análoga, el precursor opioide prodinorfina da lugar a varios péptidos con una secuencia terminal común, cuyas proporciones varían en diferentes tejidos y en diferentes neuronas en el cerebro. En algunos casos (p. ej., el mediador inflamatorio bradicinina), la escisión del péptido que se produce después de la liberación genera un nuevo péptido activo (des-Arg^9-bradicinina) que actúa sobre un receptor diferente, y ambos péptidos contribuyen de manera diferente a la respuesta inflamatoria.

TRANSPORTE Y SECRECIÓN DE PÉPTIDOS

Los mecanismos básicos por los cuales los péptidos se sintetizan, se empaquetan en las vesículas, se procesan y se secretan se resumen en la figura 18.1. Existen dos rutas secretoras, para la secreción *constitutiva* y *regulada,* respectivamente. Las proteínas que se secretan de forma constitutiva (p. ej., proteínas plasmáticas, algunos factores de la coagulación) no se almacenan en cantidades apreciables, y la secreción está controlada por la velocidad de síntesis. La secreción regulada, como ocurre con muchas hormonas y transmisores, está controlada por señales activadas por los receptores que dan lugar a aumentos de Ca^{2+} intracelular (v. capítulo 4), y los péptidos se almacenan en vesículas citoplásmicas hasta que se liberan. Las interacciones específicas entre proteínas parecen ser las responsables de la distribución de las diferentes proteínas en distintas vesículas, así como de su liberación selectiva. La identificación de las proteínas «de movilización» específicas que intervienen en una vía secretora concreta puede dar lugar a nuevas dianas farmacológicas para el control selectivo de la secreción.

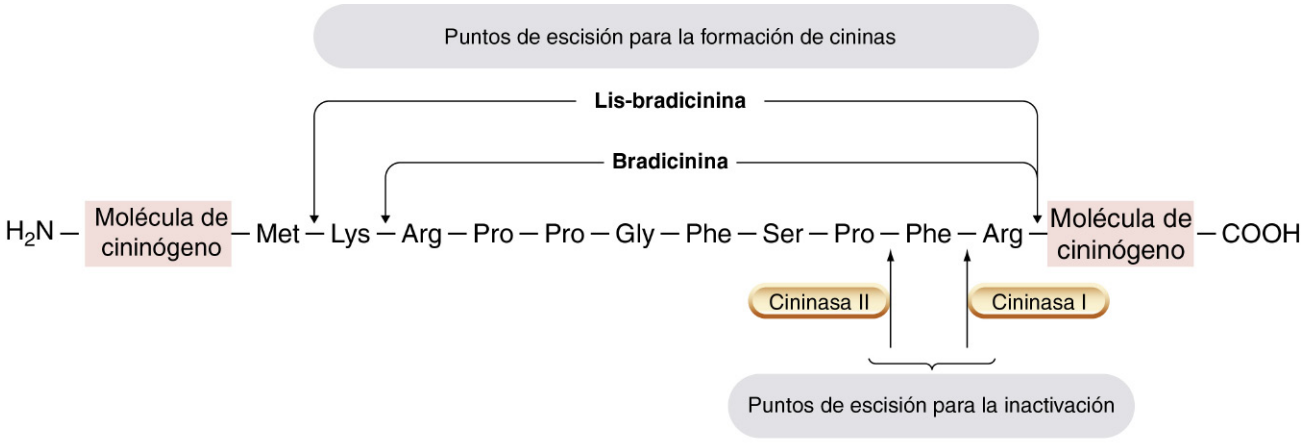
Después de haber descrito los mecanismos generales por los que se sintetizan, se procesan y se liberan los péptidos, ahora vamos a describir algunos mediadores importantes que pertenecen a esta categoría.

BRADICININA

La bradicinina y la lisil-bradicinina *(calidina)* son péptidos activos formados por escisión proteolítica de proteínas circulantes denominadas cininógenos por medio de una cascada de proteasas (v. fig. 6.1).

ORIGEN Y FORMACIÓN DE LA BRADICININA

En la figura 18.2 se ofrece un esquema de la formación de la bradicinina a partir de un *cininógeno* de alto peso molecular en el plasma, por efecto de la proteasa serina *calicreína.* El cininógeno es una α-globulina plasmática que existe tanto en forma de alto peso molecular (M_r 110.000) como de bajo



Antagonista del receptor B_2, Hoe 140: D-Arg – Arg – Pro – Hyp – Gly – Thi – Ser – D-Tic – Oic – Arg
Antagonista del receptor B_1, des-Arg Hoe 140: D-Arg – Arg – Pro – Hyp – Gly – Thi – Ser – D-Tic – Oic

Fig. 18.2 Estructura de la bradicinina y algunos de sus antagonistas. Los sitios de escisión proteolítica del cininógeno de alto peso molecular por la calicreína que participan en la formación de la bradicinina se muestran en la mitad superior de la figura; los sitios de escisión asociados a la inactivación de la bradicinina y la calidina se muestran en la mitad inferior. El antagonista del receptor B_2 icatibant (Hoe 140) tiene un pA_2 de 9, y el antagonista competitivo del receptor B_1 des-Arg Hoe 140 tiene un pA_2 de 8. Los compuestos Hoe contienen aminoácidos no naturales: Thi, δ-Tic y Oic, que son análogos de la fenilalanina y la prolina.

peso molecular (M_r 70.000). La calicreína deriva del precursor inactivo *precalicreína* por la acción del *factor de Hageman* (factor XII; v. capítulo 24 y fig. 6.1). El factor de Hageman se activa por el contacto con superficies cargadas negativamente, como el colágeno, la membrana basal, los lipopolisacáridos bacterianos, los cristales de urato, etc. El factor de Hageman, la precalicreína y los cininógenos salen de los vasos durante la inflamación debido al aumento de la permeabilidad vascular, y el contacto con superficies cargadas negativamente fomenta la interacción del factor de Hageman con la precalicreína. Entonces, la enzima activada «recorta» la bradicinina de su precursor cininógeno. La calicreína también puede activar el sistema del complemento y puede convertir el plasminógeno en plasmina (v. fig. 6.1 y capítulo 24).

Además de la calicreína plasmática, hay otras isoenzimas generadoras de cinina en el páncreas, las glándulas salivales, el colon y la piel. Estas *calicreínas tisulares* actúan sobre los cininógenos tanto de alto como de bajo peso molecular y producen principalmente calidina, un péptido con acciones similares a las de la bradicinina.

METABOLISMO E INACTIVACIÓN DE LA BRADICININA

Las enzimas específicas que inactivan la bradicinina y las cininas relacionadas se llaman *cininasas* (v. fig. 18.2). Una de ellas, la *cininasa II,* es una peptidildipeptidasa que inactiva cininas eliminando los dos aminoácidos C-terminales. Esta enzima, que está unida a la superficie luminal de las células endoteliales, es idéntica a la *enzima de conversión de la angiotensina* (ECA; v. capítulo 22), que escinde los dos aminoácidos C-terminales del péptido inactivo angiotensina I, convirtiéndolo en el péptido vasoconstrictor activo angiotensina II. Por lo tanto, la cininasa II inactiva un vasodilatador y activa un vasoconstrictor. La potenciación de las actividades de la bradicinina por los inhibidores de la ECA puede contribuir a algunos de los efectos adversos de estos fármacos (p. ej., tos). Las cininas también se metabolizan por algunas peptidasas menos específicas, como una carboxipeptidasa sérica que elimina la arginina C-terminal, produciendo des-Arg^9-bradicinina, un agonista específico para una de las dos clases principales de receptores de bradicinina.

RECEPTORES DE BRADICININA

Existen dos receptores de bradicinina, que se denominan B_1 y B_2. Ambos son receptores acoplados a proteínas G y median efectos muy similares. Normalmente, los receptores B_1 se expresan muy poco, si bien, en tejidos inflamados o lesionados, citocinas como la IL-1 producen una intensa inducción de los mismos. Estos receptores responden a la des-Arg^9-bradicinina, pero no a la propia bradicinina. Se conocen varios antagonistas selectivos, tanto peptídicos como no peptídicos. Es probable que los receptores B_1 desempeñen una función significativa en la inflamación y la hiperalgesia (v. capítulo 42), y los antagonistas podrían utilizarse para la tos y los trastornos neurológicos (Rodi et al., 2005).

Los receptores B_2 están presentes de forma generalizada en muchas células normales y son activados por la bradicinina y la calidina, pero no por la des-Arg^9-bradicinina. Se han desarrollado antagonistas peptídicos y no peptídicos; el más conocido es el análogo de la bradicinina **icatibant,** que se utiliza para tratar las crisis agudas en pacientes con *angioedema hereditario* (un trastorno poco frecuente causado por la deficiencia del inhibidor de la esterasa C1, que normalmente limita la activación del complemento).

ACCIONES Y FUNCIÓN EN LA INFLAMACIÓN

La bradicinina produce vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular. Su acción vasodilatadora se debe, en parte, a la producción de PGI_2 y a la liberación de óxido nítrico (NO). Es una sustancia potente que produce dolor en las neuronas sensoriales, y su actividad aquí está potenciada por las prostaglandinas (capítulo 17), que se liberan por la bradicinina. La bradicinina también tiene actividades espasmógenas en el músculo liso intestinal, uterino y bronquial en algunas especies. La contracción es lenta y sostenida en comparación con la que producen las taquicininas, como la sustancia P (*bradi-* significa lento; *taqui-* significa rápido).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Aunque la bradicinina reproduce muchos signos y síntomas inflamatorios, su función en la inflamación y la alergia no está clara, en parte porque sus efectos suelen formar parte de una cadena compleja de acontecimientos desencadenados por otros mediadores. Sin embargo, la producción excesiva de bradicinina contribuye a la diarrea de los trastornos gastrointestinales, y en la rinitis alérgica estimula las secreciones nasofaríngeas. La bradicinina también contribuye al cuadro clínico de la pancreatitis,[2] aunque, lamentablemente, los antagonistas de B_2 empeoran este trastorno más que aliviarlo. Fisiológicamente, la liberación de bradicinina por la calicreína tisular puede regular el flujo sanguíneo en ciertas glándulas exocrinas e influir en sus secreciones. La bradicinina también estimula el transporte de iones y la secreción de líquido en algunos epitelios, como los del intestino, las vías respiratorias y la vesícula biliar.

Bradicinina

- La bradicinina (BK) es un nonapéptido «cortado» por la *calicreína* a partir de una α-globulina plasmática, el *cininógeno.*
- La *cininasa I* la convierte en un octapéptido, $BK_{1\text{-}8}$ (des-Arg^9-BK), que se inactiva por la eliminación de un aminoácido adicional por la *cininasa II* (enzima de conversión de la angiotensina) en el pulmón.
- Acciones farmacológicas:
  - Vasodilatación (depende en gran medida del óxido nítrico de las células endoteliales y de la PGI_2)
  - Aumento de la permeabilidad vascular.
  - Estimulación de las terminaciones nerviosas del dolor.
  - Estimulación del transporte iónico epitelial y de la secreción de líquido en las vías respiratorias y el tubo digestivo.
  - Contracción del músculo liso intestinal y uterino.
- Existen dos subtipos principales de receptores de BK: B_2, que está presente de forma constitutiva, y B_1, que se induce en la inflamación.
- El **icatibant,** un péptido análogo de la BK, es un antagonista competitivo selectivo para los receptores B_2 y se utiliza para tratar las crisis agudas del angioedema hereditario.

Se conocen otros antagonistas no peptídicos para los receptores tanto B_1 como B_2, y es posible que se desarrollen para el tratamiento de trastornos inflamatorios.

NEUROPÉPTIDOS

Los neuropéptidos constituyen una familia grande (>100) y diversa de péptidos de tamaño pequeño a mediano. Un gran número se encuentra en el SNC, el sistema nervioso autónomo y las neuronas sensoriales periféricas, y también son abundantes en muchos tejidos periféricos. Suelen liberarse como cotransmisores (capítulos 38 y 39), junto con neurotransmisores no peptídicos.

Cuando se liberan de las terminaciones periféricas de las neuronas sensoriales nociceptivas (v. capítulo 42), los neuropéptidos causan *inflamación neurógena* en algunas especies (Maggi, 1996). Los principales péptidos implicados son la *sustancia P,* la *neurocinina A* y el *CGRP.* La sustancia P y la neurocinina A son miembros pequeños (alrededor de 1.100 Da) de la familia de las *taquicininas* con estructuras parcialmente homólogas, que actúan sobre los mastocitos, liberando histamina y otros mediadores, y produciendo contracción del músculo liso, activación neuronal, secreción de moco y vasodilatación. El CGRP es un miembro de la familia de la calcitonina (37 aminoácidos de longitud) que comparte estas propiedades, y es un vasodilatador especialmente potente. Las taquicininas liberadas de las terminaciones centrales de las neuronas nociceptivas también modulan la transmisión en el asta dorsal de la médula espinal, lo que afecta a la sensibilidad al dolor (v. capítulo 42). Todos estos neuropéptidos actúan sobre receptores acoplados a proteínas G específicos para producir sus efectos.

La inflamación neurógena está relacionada con la patogenia de varios trastornos inflamatorios, como la fase tardía del asma, la rinitis alérgica, la enfermedad inflamatoria intestinal, algunos tipos de artritis y la migraña (capítulo 15 y Pisi et al., 2009). Los antagonistas del receptor NK_1 de neurocinina, como el **aprepitant** y el **fosaprepitant,** se han utilizado para tratar la emesis, en particular la que se asocia a algunas formas de quimioterapia antineoplásica (v. capítulo 56). Otros miembros importantes de la familia de neuropéptidos son las encefalinas/endorfinas (capítulo 42) y las orexinas (capítulo 39).

CITOCINAS

«Citocinas» es un término funcional genérico que se aplica a los mediadores proteicos o polipeptídicos sintetizados y liberados por las células del sistema inmunitario durante la inflamación. Son cruciales para la coordinación general de la respuesta inflamatoria. Las citocinas actúan localmente por mecanismos autocrinos o paracrinos. A diferencia de las hormonas convencionales, como la insulina, las concentraciones en la sangre y los tejidos son casi indetectables en circunstancias normales, pero su concentración aumenta intensamente (100-1.000 veces) durante los episodios inflamatorios. Generalmente, todos estos mediadores son activos en concentraciones muy bajas (subnanomolares).

En la célula diana, las citocinas se unen a, y activan, receptores específicos de alta afinidad que, en la mayoría de los casos, están sobreexpresados durante la inflamación. Excepto en el caso de las *quimiocinas,* que actúan sobre receptores acoplados a proteínas G, la mayoría de las citocinas actúan sobre receptores ligados a cinasas, regulando cascadas de fosforilación que afectan a la expresión génica, como la vía de Jak/Stat (capítulos 3 y 4).

Además de sus propias acciones directas sobre las células, algunas citocinas amplifican la inflamación mediante la inducción de la formación de otros mediadores inflamatorios. Otras pueden inducir la aparición de receptores para otras citocinas en su célula diana, o participar en interacciones sinérgicas o antagónicas con otras citocinas. Las citocinas están implicadas en un lenguaje de señalización química complejo, en el que la respuesta final de una célula en particular está determinada por la intensidad y el número de mensajes diferentes recibidos simultáneamente en la superficie celular.

En la bibliografía médica se pueden encontrar diversos sistemas de clasificación de las citocinas, al igual que multitud de esquemas que muestran las complejas redes de citocinas interactuando entre sí y con una amplia variedad de células diana. No hay ningún sistema de clasificación único que refleje en toda su dimensión la complejidad de la biología de las citocinas. La nomenclatura y la terminología son horrendas, y una cobertura exhaustiva de esta área queda fuera del ámbito de este libro. No obstante, a los efectos de este capítulo, la tabla 18.1 enumera algunas de las citocinas más importantes y sus actividades biológicas. Los más entusiastas aficionados a las citocinas puede encontrar más tablas de clasificación en Murphy et al. (2011) y en la IUPHAR/BPS Guide to Pharmacology.

[2]Una enfermedad grave y dolorosa en la que se liberan enzimas proteolíticas de las células pancreáticas dañadas, iniciando cascadas que liberan, entre otras sustancias, bradicinina.

Tabla 18.1 Algunos ejemplos de citocinas importantes y sus acciones

Citocina	Origen celular principal	Célula diana principal o efecto biológico	Observaciones
IL-1	Monocitos/macrófagos, células dendríticas y otras células	Regula la migración celular a los sitios de infección, produce inflamación, fiebre y dolor	Dos subtipos originales IL-1α e IL-1β, e IL-1ra (un antagonista del receptor). Diana para el tratamiento antiinflamatorio (capítulo 26)
IL-2	Linfocitos T	Estimula la proliferación, maduración y activación de los linfocitos T, B y NK	Primera interleucina que se descubrió
IL-4	Linfocitos Th2	Estimula la proliferación y la maduración de los linfocitos T y B, y aumenta la síntesis de IgG y E. Favorece un fenotipo antiinflamatorio	Una citocina clave en la regulación de la respuesta Th2 (capítulo 26)
IL-5	Linfocitos Th2, mastocitos	Importante para la activación de los eosinófilos. Estimula la proliferación y la maduración de los linfocitos B, y la síntesis de IgA	Especialmente importante en las enfermedades alérgicas
IL-6	Monocitos/macrófagos y linfocitos T	Acciones inflamatorias, entre ellas la fiebre. Estimulación de la actividad de los osteoclastos	Diana de fármacos antiinflamatorios (capítulo 26)
IL-8	Macrófagos, células endoteliales	Quimiotaxia de neutrófilos, fagocitosis y angiogénesis	Quimiocina C-X-C (CXCL8)
IL-10	Monocitos y linfocitos Th2	Inhibe la producción de citocinas y disminuye la inflamación	Una citocina predominantemente antiinflamatoria
IL-17	Linfocitos T y otras células	Estimula los linfocitos Th17, participa en la respuesta alérgica y la autoinmunidad	Varios subtipos. Diana de fármacos antiinflamatorios (capítulo 26)
GM-CSF	Macrófagos, linfocitos T, mastocitos y otras células	Estimula el crecimiento de las células progenitoras de los leucocitos. Aumenta el número de leucocitos en la sangre	Se utiliza terapéuticamente para estimular el crecimiento de células mieloides (p. ej., después de un trasplante de médula ósea)
MIP-1	Macrófagos/linfocitos	Activación de neutrófilos y otras células. Promueve la liberación de citocinas	Quimiocina C-C (CCL3). Dos subtipos
TGF-β	Linfocitos T, monocitos	Induce la apoptosis. Regula el crecimiento celular	Tres isoformas. Actividad predominantemente antiinflamatoria
TNF-α	Principalmente macrófagos, pero también muchas células inmunitarias y otras células	Mata las células tumorales. Estimula la expresión de citocinas en los macrófagos y es un regulador clave de muchos aspectos de la respuesta inmunitaria	Diana importante de fármacos antiinflamatorios (capítulo 6)
TNF-β	Linfocitos Th1	Inicia diversas acciones inmunoestimuladoras y proinflamatorias en el sistema de defensa del huésped	Ahora suele denominarse linfotoxina α (LTA)
Eotaxina	Células epiteliales de las vías respiratorias y otras células	Activación y quimiotaxia de los eosinófilos. Inflamación alérgica	Quimiocina C-C (CCL11). Tres subtipos
MCP-1	Monocitos, osteoblastos/osteoclastos, neuronas y otras células	Promueve el reclutamiento de los monocitos y los linfocitos T en los sitios de inflamación	Quimiocina C-C (CC2)
RANTES	Linfocitos T	Quimiotaxia de los linfocitos T. Quimiotaxia y activación de otros leucocitos	(CCL5)
IFN-α	Leucocitos	Activa los linfocitos NK y los macrófagos. Inhibe la replicación vírica y tiene actividades antitumorales	Múltiples especies moleculares
IFN-γ	Linfocitos Th1, NK	Estimula la proliferación celular de Th1 e inhibe la de Th2. Activa los linfocitos NK y los macrófagos	Crucial para la respuesta Th1 (capítulo 6)

GM-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos; IFN, interferón; Ig, inmunoglobulina; IL, interleucina; MCP, proteína quimioatrayente de monocitos; MIP, proteína inflamatoria de macrófagos; NK, citolítico natural *(natural killer);* RANTES, expresado y secretado por linfocitos T normales y regulado por su activación; TGF, factor de crecimiento transformante; Th, T-colaborador (linfocito); TNF, factor de necrosis tumoral.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Se han identificado más de 100 citocinas, que se pueden encuadrar de manera simple en cuatro grupos funcionales principales: *interleucinas, quimiocinas, interferones* y *factores estimulantes de colonias* (se analizan por separado en el capítulo 25), pero estas clasificaciones tienen un uso limitado, porque muchas citocinas tienen varias funciones.

El uso de biofármacos (v. capítulo 59) que interfieren en la acción de las citocinas ha demostrado ser un área particularmente fértil para el desarrollo de nuevos fármacos: se han adoptado varias estrategias con éxito, entre ellas la neutralización directa de citocinas con anticuerpos, o el uso de proteínas receptoras «señuelo» que también las eliminan de la circulación. Esto se explica con detalle en los capítulos 26 y 59.

INTERLEUCINAS Y COMPUESTOS RELACIONADOS

El nombre fue acuñado originalmente para describir los mediadores que participaban en la señalización entre leucocitos, pero, como tantas otras cosas en la lexicografía de las citocinas, se ha convertido en algo redundante, por no decir engañoso. Las interleucinas proinflamatorias primarias son el *factor de necrosis tumoral* (TNF) α y la *interleucina 1* (IL-1). Esta última citocina realmente está formada por una familia de tres citocinas compuesta por dos agonistas, IL-1α e IL-1β, y, sorprendentemente, un antagonista endógeno del receptor de la IL-1 (IL-1ra).[3] Los macrófagos y otras muchas células liberan mezclas de estas citocinas durante la inflamación, y pueden iniciar la síntesis y liberación de una cascada de citocinas secundarias, entre ellas las quimiocinas. El TNF y la IL-1 son reguladores clave de casi todas las manifestaciones de la respuesta inflamatoria. El largo debate sobre cuál de los dos es realmente el motor primario de la inflamación terminó cuando se descubrió que este varía en función del tipo de enfermedad. En las enfermedades auto*inmunitarias* (p. ej., artritis reumatoide, donde se activa el sistema inmunitario adaptativo), parece que el TNF es el factor predominante y el bloqueo de su acción resulta terapéuticamente eficaz. En las enfermedades auto*inflamatorias* (p. ej., la gota, en la que solo participa el sistema inmunitario innato), la IL-1 parece ser el mediador clave (Dinarello et al., 2012). Tanto el TNF-α como la IL-1 son dianas farmacológicas importantes para los biofármacos antiinflamatorios (capítulos 26 y 59).

No todas las interleucinas son proinflamatorias: algunas, como el *factor de crecimiento transformante (TGF) β*, la IL-4, la IL-10 y la IL-13, son sustancias antiinflamatorias potentes. Inhiben la producción de quimiocinas y las respuestas generadas por los linfocitos T-colaboradores (Th) 1, cuya activación inapropiada está implicada en la patogenia de varias enfermedades.

QUIMIOCINAS

Las quimiocinas se definen como cito*cinas quimio*tácticas que controlan la migración de los leucocitos, actuando como coordinadores de sus movimientos en las reacciones inmunitarias e inflamatorias. Una vez más, la nomenclatura (y la clasificación) es confusa, porque algunos mediadores que no son citocinas también controlan el movimiento de los leucocitos (C5a, LTB_4, fMet-Leu-Phe, etc.; v. fig. 6.2.), y porque muchas quimiocinas tienen más de un nombre. Además, muchas quimiocinas tienen otras acciones: por ejemplo, producen desgranulación de los mastocitos o fomentan la angiogénesis.

Se han identificado más de 40 quimiocinas. Todas son péptidos altamente homólogos de 8-10 kDa, que generalmente se agrupan según la configuración de los residuos de cisteína más importantes en su cadena de polipéptidos. Las quimiocinas con una cisteína se conocen como *quimiocinas C*. Si hay dos residuos adyacentes, se llaman *quimiocinas C-C*. Otros miembros tienen cisteínas separadas por uno *(quimiocinas C-X-C)* o por otros tres residuos diferentes *(quimiocinas C-XXX-C)*.

Las quimiocinas C-X-C (el ejemplo principal es la IL-8; v. fig. 6.2.) actúan sobre los neutrófilos y participan predominantemente en las respuestas inflamatorias agudas. Las quimiocinas C-C (los ejemplos principales son la eotaxina, la MCP-1 y el RANTES[4]) actúan sobre los monocitos, los eosinófilos y otras células, y participan predominantemente en las respuestas inflamatorias crónicas.

▼ En general, las quimiocinas actúan por medio de receptores acoplados a proteínas G, y la alteración o la expresión inapropiada de estos están implicadas en la esclerosis múltiple, el cáncer, la artritis reumatoide y algunas enfermedades cardiovasculares (Gerard y Rollins, 2001). Algunos tipos de virus (virus del herpes, citomegalovirus, virus de la viruela y miembros de la familia de los retrovirus) pueden aprovechar el sistema de las quimiocinas y desorganizar las defensas del huésped (Murphy, 2001). Algunos producen proteínas que imitan las quimiocinas del huésped o los receptores de quimiocinas, otros actúan como antagonistas en los receptores de quimiocinas y algunos imitan los factores de crecimiento o angiógenos. El virus que causa el sida, el VIH, es responsable del aprovechamiento más audaz del sistema de quimiocinas del huésped. Este virus tiene una proteína (gp120) en su cubierta que reconoce y se une a los receptores de los linfocitos T para CD4 y un correceptor de quimiocinas que le permite penetrar en los linfocitos T (v. capítulo 52).

INTERFERONES

Se llamaron así porque interfieren en la replicación viral. Hay tres tipos principales de interferones, denominados IFN-α, IFN-β e IFN-γ. El «IFN-α» no es una única sustancia, sino una familia de aproximadamente 20 proteínas con actividades similares. El IFN-α y el IFN-β tienen actividades antivíricas, y el IFN-α también tiene cierta actividad antitumoral. Ambos se liberan de las células infectadas por virus y activan mecanismos antivíricos en las células vecinas. El IFN-γ tiene una función en la inducción de respuestas de los linfocitos Th1 (v. fig. 6.3).

APLICACIÓN CLÍNICA DE LOS INTERFERONES

El IFN-α se utiliza en el tratamiento de la hepatitis B y C crónicas, y tiene alguna actividad contra el herpes zóster y en la prevención del resfriado común. Se ha observado alguna actividad antitumoral contra algunos linfomas y tumores sólidos. Pueden producirse efectos adversos relacionados con la dosis, como síntomas parecidos a los de la gripe. El IFN-β se utiliza en pacientes con la forma recurrente-remitente de la esclerosis múltiple, mientras que el IFN-γ se utiliza combinado con fármacos antibacterianos en la enfermedad granulomatosa crónica, una enfermedad infantil crónica poco frecuente en la que se altera la función de los neutrófilos (para obtener más información, véase el cuadro clínico más adelante).

«TORMENTA DE CITOCINAS»

Muchas citocinas liberan más citocinas, en lo que es esencialmente un bucle de retroalimentación positiva. Hay veces en las que este sistema de retroalimentación se vuelve inestable, tal vez debido a una descompensación con los factores antiinflamatorios.

[3]Podría haberse esperado que la evolución produjera más ejemplos de antagonistas endógenos de receptores como reguladores fisiológicos, como el IL-1ra; sin embargo, únicamente se aprovechan como toxinas dirigidas contra otras especies.

[4]MCP, proteína quimioatrayente de monocitos; RANTES, expresado y secretado por linfocitos T normales y regulado por su activación *(**R**egulated on **A**ctivation **N**ormal **T** cell **E**xpressed and **S**ecreted)*. (¡No nos culpen a nosotros!)

Aplicaciones clínicas de los interferones



- **α**: hepatitis B o C crónica (idealmente combinado con **ribavirina**).
- Neoplasias malignas (solos o combinado con otros fármacos, p. ej., **citarabina**): leucemia mielógena crónica (LMC), tricoleucemia, linfoma folicular, carcinoide metastásico, mieloma múltiple, melanoma maligno (como complemento de la cirugía), síndrome mielodisplásico.
- La conjugación con polietilenglicol («pegilación») da lugar a preparados que se eliminan más lentamente y se administran por vía subcutánea de forma intermitente.
- **β:** esclerosis múltiple (especialmente la forma remitente recidivante de esta enfermedad).
- **γ:** para reducir la infección en niños con enfermedad granulomatosa crónica.

Citocinas



- Las citocinas son polipéptidos que se inducen y se liberan rápidamente durante la inflamación. Regulan la actividad de las células inflamatorias y del sistema inmunitario.
- La superfamilia de las citocinas incluye los *interferones*, las *interleucinas*, las *quimiocinas* y los *factores estimulantes de colonias*.
- Utilizan mecanismos tanto autocrinos como paracrinos para ejercer efectos complejos sobre los leucocitos, las células endoteliales vasculares, los mastocitos, los fibroblastos, las células madre hematopoyéticas y los osteoclastos, controlando la proliferación, la diferenciación y/o la activación.
- La IL-1 y el TNF-α son citocinas inflamatorias primarias importantes, que inducen la formación de otras citocinas.
- Las quimiocinas, como la IL-8, participan principalmente en la regulación de movimientos celulares.
- Los interferones IFN-α e IFN-β tienen actividad antivírica, y el **IFN-α** se utiliza como coadyuvante en el tratamiento de las infecciones víricas. El **IFN-β** tiene una función inmunorreguladora importante y se utiliza en el tratamiento de la esclerosis múltiple.

El resultado puede ser una sobreproducción masiva de citocinas en respuesta a la infección u otra lesión. Esto se conoce como *tormenta de citocinas* (también llamada *hipercitocinemia*) y puede dar lugar al desarrollo especialmente peligroso (potencialmente catastrófico) del denominado *síndrome de respuesta inflamatoria sistémica* (SRIS; Jaffer et al., 2010). La tormenta de citocinas puede ser responsable de la mortalidad en el choque séptico, así como en algunas enfermedades pandémicas. En el capítulo 59 se relata un caso trágico de voluntarios que sufrieron tormentas de citocinas después de recibir un fármaco experimental.

PROTEÍNAS Y PÉPTIDOS ANTIINFLAMATORIOS

La inflamación no está regulada únicamente por factores que la provocan o la potencian: cada vez es más evidente que existe otro grupo de mediadores que actúan en cada paso contrarrestando la inflamación: comprobando su evolución y limitando su duración y alcance. El equilibrio dinámico entre estos dos sistemas es el que regula el inicio y la resolución de los episodios inflamatorios, y cuando este se rompe pueden producirse también enfermedades inflamatorias o, en casos extremos, el fenómeno de la tormenta de citocinas. Algunos de estos factores antiinflamatorios son de naturaleza peptídica, y ya hemos mencionado el IL-1ra, el TGF-β y la IL-10, que son importantes reguladores negativos de la inflamación; pero también puede deducirse que existen otros dos sistemas antiinflamatorios importantes, que son precisamente aquellos sobre los que actúan los fármacos antiinflamatorios habituales.

La *anexina A1* (Anx-A1) es una proteína de 37 kDa que se produce en muchas células y es especialmente abundante en las células del linaje mieloide. Cuando se libera, ejerce acciones antiinflamatorias potentes, disminuyendo la activación y la migración celular, así como la liberación de mediadores. Lo hace actuando a través de un receptor acoplado a proteínas G llamado ALX/FPR2, un miembro de la familia del receptor del péptido formilo: el mismo receptor que se une a las lipoxinas antiinflamatorias (v. capítulo 17).

La importancia del sistema Anx-A1 consiste en que se activa por glucocorticoides antiinflamatorios (v. capítulo 26), que aumentan la transcripción del gen *Anx-A1* y fomentan su liberación de las células. Curiosamente, los *cromones* antialérgicos (cromoglicato, etc.; v. capítulo 28) también fomentan la liberación de esta proteína de las células. Los experimentos con supresión del gen *Anx-A1* han demostrado la relevancia de esta proteína para limitar la respuesta inflamatoria y adelantar su resolución. Además, sin esta proteína, los glucocorticoides no pueden desarrollar por completo sus acciones antiinflamatorias. Un buen informe de la situación de este campo se puede encontrar en Perretti y D'Acquisto (2009).

El sistema de la *melanocortina* también desempeña una parte importante de la regulación de la inflamación. Hay cinco receptores de melanocortina acoplados a proteínas G, $MC_{1\text{-}5}$. Los ligandos endógenos para estos receptores, como la *melanotropina* (MSH; tres tipos), derivan del gen *POMC* y tienen varias funciones, como la regulación del bronceado, la erección del pene y el control del apetito a través de una acción sobre diversos receptores MC.

Desde el punto de vista de la defensa del huésped, el receptor MC_3 es el más importante. Una vez más, los estudios de supresión de genes han revelado la importancia de este receptor en varios trastornos inflamatorios. Curiosamente, otro producto del gen *POMC*, la ACTH, se utilizaba antes como un antiinflamatorio, pero se creía que su actividad era secundaria a su capacidad para liberar cortisol endógeno de las glándulas suprarrenales (una actividad MC_2; v. capítulo 33). Ahora se sabe que es un ligando en el receptor MC_3, y es probable que deba parte de su actividad a esta acción.

Patel et al. (2011) han realizado una reseña de la importancia de este campo.

COMENTARIOS FINALES

Incluso con el esquema superficial que se presenta aquí y en los capítulos 6 y 17, debe ser evidente que la respuesta de defensa del huésped se encuentra entre las más intrincadas de todas las respuestas fisiológicas. Tal vez eso no sea sorprendente, dada su importancia fundamental para la supervivencia. Por la misma razón, también es comprensible que muchos mediadores diferentes orquesten su funcionamiento. Que la actividad de muchos de estos mediadores pueda bloquearse en modelos experimentales con poco o ningún efecto evidente sobre el inicio y el final de la inflamación indica la redundancia entre componentes de sistemas complejos y, en cierta medida, explica por qué nuestra capacidad para frenar los peores estragos de la enfermedad inflamatoria crónica era tan limitada hasta la llegada de tratamientos antiinflamatorios basados en anticuerpos altamente específicos (v. capítulos 26 y 59).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA Y LECTURAS RECOMENDADAS

Chung, K.F., 2005. Drugs to suppress cough. Expert. Opin. Invest. Drugs 14, 19-27. (*Useful review of cough treatments, including a section on the role of neurokinin and bradykinin receptor antagonists*)

Dinarello, C.A., Simon, A., van der Meer, J.W., 2012. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in a broad spectrum of diseases. Nat. Rev. Drug Discov. 11, 633-652. (*An extremely comprehensive survey of the role of IL1 in disease and the therapeutic benefits that can be gained by blocking its action. Written by pioneers of the field. Good diagrams*)

Gerard, C., Rollins, B., 2001. Chemokines and disease. Nat. Immunol. 2, 108-115. (*Discusses diseases associated with inappropriate activation of the chemokine network, and discusses some therapeutic implications; describes how viruses evade the immune responses by mimicry of the chemokines or their receptors*)

Horuk, R., 2001. Chemokine receptors. Cytokine Growth Factor Rev. 12, 313-335. (*Comprehensive review focusing on chemokine receptor research; describes the molecular, physiological and biochemical properties of each chemokine receptor*)

IUPHAR/BPS. Guide to Pharmacology. www.guidetopharmacology.org/. (*Comprehensive guide to pharmacological targets and the substances that act on them*)

Jaffer, U., Wade, R.G., Gourlay, T., 2010. Cytokines in the systemic inflammatory response syndrome: a review. HSR Proc Intensive Care Cardiovasc. Anesth. 2, 161-175. (*An easy to read review dealing mainly with the role of cytokines in SIRS, but also has a good general review of cytokine biology. Some good diagrams*)

Luster, A.D., 1998. Mechanisms of disease: chemokines - chemotactic cytokines that mediate inflammation. N. Engl. J. Med. 338, 436-445. (*Excellent review; outstanding diagrams*)

Mackay, C.R., 2001. Chemokines: immunology's high impact factors. Nat. Immunol. 2, 95-101. (*Clear, elegant coverage of the role of chemokines in leukocyte-endothelial interaction, control of primary immune responses and T/B cell interaction, T cells in inflammatory diseases and viral subversion of immune responses*)

Maggi, C.A., 1996. Pharmacology of the efferent function of primary sensory neurones. In: Geppetti, P., Holzer, P. (Eds.), Neurogenic inflammation. CRC Press, London. (*Worthwhile. Covers neurogenic inflammation, the release of neuropeptides from sensory nerves and inflammatory mediators. Discusses agents that inhibit release and the pharmacological modulation of receptor-mediated release*)

Murphy, P.M., 2001. Viral exploitation and subversion of the immune system through chemokine mimicry. Nat. Immunol. 2, 116-122. (*Excellent description of viral/immune system interaction*)

Patel, H.B., Montero-Melendez, T., Greco, K.V., Perretti, M., 2011. Melanocortin receptors as novel effectors of macrophage responses in inflammation. Front. Immunol. 2, 41-46. (*Succinct and easy-to-read review of the role of melanocortins in inflammatory resolution focusing on the role of the MC_3 receptor. Useful diagrams*)

Pease, J.E., Williams, T.J., 2006. The attraction of chemokines as a target for specific anti-inflammatory therapy. Br. J. Pharmacol. 147 (Suppl. 1), S212-S221. (*Very good review of the history of chemokine research with particular emphasis on their potential role as drug targets*)

Perretti, M., D'Acquisto, F., 2009. Annexin A1 and glucocorticoids as effectors of the resolution of inflammation. Nat. Rev. Immunol. 9, 62-70. (*Explores the role of the glucocorticoid-regulated protein annexin 1 in the control of inflammatory resolution. Easy to read and good diagrams*)

Pisi, G., Olivieri, D., Chetta, A., 2009. The airway neurogenic inflammation: clinical and pharmacological implications. Inflamm. Allergy Drug Targets 8, 176-181.

Rodi, D., Couture, R., Ongali, B., et al., 2005. Targeting kinin receptors for the treatment of neurological diseases. Curr. Pharm. Des. 11, 1313-1326. (*An overview of the potential role of kinin receptor antagonists in neurological diseases, dealing particularly with those of immunological origin*)

Schulze-Topphoff, U., Prat, A., 2008. Roles of the kallikrein/kinin system in the adaptive immune system. Int. Immunopharmacol. 8, 155-160. (*Excellent overview of these mediators particularly with respect to their involvement in the adaptive response*)

Libros

Murphy, K.M., Travers, P., Walport, M., 2011. Janeway's Immunobiology, eighth ed. Taylor & Francis, London. (*A classic textbook now completely updated and available as an e-book also. Excellent diagrams*)

19 Cannabinoides

RESUMEN

El interés mostrado por la farmacología moderna hacia los cannabinoides proviene de la identificación del Δ^9-tetrahidrocannabinol (THC) como principio activo principal del cannabis, y despegó como consecuencia del descubrimiento de receptores específicos de cannabinoides –denominados receptores CB– y de ligandos endógenos (endocannabinoides), junto a los mecanismos implicados en su síntesis y eliminación. Los fármacos que actúan sobre este sistema de endocannabinoides presentan un notable potencial terapéutico. En este capítulo describiremos los endocannabinoides, los receptores de cannabinoides, sus funciones fisiológicas, los cannabinoides derivados de plantas, los ligandos sintéticos, los mecanismos patológicos y las posibles aplicaciones clínicas. La revisión de Kano et al. (2009) ofrece información más detallada. Los capítulos 38, 48 y 49 abordan la farmacología de los cannabinoides en el sistema nervioso central (SNC).

CANNABINOIDES DERIVADOS DE PLANTAS Y SUS EFECTOS FARMACOLÓGICOS

Cannabis sativa, la planta del cáñamo, se ha utilizado durante miles de años debido a sus propiedades psicoactivas (capítulo 48). En la antigüedad se recomendaba su uso con fines medicinales, aunque el interés por esta planta se reavivó como consecuencia de la identificación en 1964 del Δ^9-*tetrahidrocannabinol* (THC; fig. 19.1) como principal componente psicoactivo. Los extractos de cannabis contienen un gran número de compuestos relacionados, denominados cannabinoides, la mayoría de los cuales son insolubles en agua. Los cannabinoides más abundantes son el THC, su precursor el *cannabidiol,* y el *cannabinol,* un producto catabólico formado espontáneamente a partir de THC. El cannabidiol y el cannabinol carecen de los efectos psicoactivos asociados al THC, si bien pueden presentar actividad anticonvulsiva e inducir el metabolismo hepático de fármacos (v. capítulo 9).

EFECTOS FARMACOLÓGICOS

El THC actúa fundamentalmente sobre el sistema nervioso central (SNC) para crear una mezcla de efectos psicotomiméticos y depresivos, además de varios efectos autónomos con mediación central. Los principales efectos subjetivos en el ser humano son los siguientes:

- Sensaciones de relajación y bienestar, semejantes al efecto del etanol pero sin temeridad ni agresividad. (La ausencia de consideración del riesgo es una característica importante de la intoxicación alcohólica y un factor frecuente en los accidentes de tráfico. Curiosamente, los consumidores de cannabis tienen menos tendencia a los accidentes globalmente, a pesar de mostrar alteraciones similares en sus habilidades motoras; en cualquier caso, el cannabis sí contribuye a un número significativo de fallecimientos por accidente de tráfico todos los años.)
- Sensaciones de consciencia sensorial agudizada, en las que los sonidos y las imágenes parecen ser más intensas y fantásticas.
- Estos efectos son semejantes, aunque por lo general menos acusados, a los producidos por fármacos psicotomiméticos, como la dietilamida del ácido lisérgico (LSD; v. capítulo 48). Los consumidores indican que el tiempo pasa muy despacio. Las sensaciones alarmantes y los delirios paranoides que suele provocar la LSD rara vez se relacionan con el cannabis. No obstante, los estudios epidemiológicos respaldan una conexión entre consumo abundante de cannabis en la adolescencia y trastornos psiquiátricos posteriores (Rubino et al., 2012).

Como efectos centrales que pueden determinarse de forma directa en el ser humano y los animales figuran:

- Alteración de la memoria a corto plazo y tareas sencillas de aprendizaje –las sensaciones subjetivas de confianza y mayor creatividad no se reflejan en el rendimiento real–.
- Alteración de la coordinación motora (p. ej., conducción).
- Catalepsia –la adopción de posturas fijas poco habituales–.
- Hipotermia.
- Analgesia.
- Acción antiemética (v. capítulo 30).
- Aumento del apetito (v. capítulo 32).

Los efectos periféricos más notables del cannabis son:

- Taquicardia, la cual se puede evitar mediante fármacos inhibidores de la transmisión simpática.
- Vasodilatación, especialmente marcada en los vasos sanguíneos superficiales del ojo (vasos esclerales y conjuntivales), que produce el ojo rojo característico de los fumadores de cannabis.
- Reducción de la presión intraocular.
- Broncodilatación.

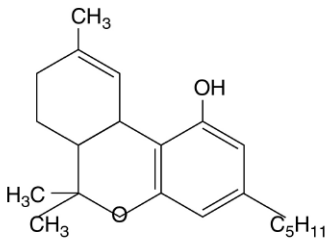
ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS Y ANALÍTICOS

El cannabis (fumado) requiere aproximadamente 1 h para tener un efecto completo y se mantiene durante unas 2 o 3 h. Una pequeña parte de THC se convierte en 11-hidroxi-THC, el cual es más activo que el primero y podría estar implicado en el efecto farmacológico del cannabis fumado, aunque la mayoría se transforma en metabolitos inactivos que se someten a procesos de conjugación y circulación enterohepática. Como consecuencia de su naturaleza, muy lipófila, el THC y sus metabolitos se almacenan en la grasa corporal, y continúan siendo excretados varias semanas después del consumo de una sola dosis.

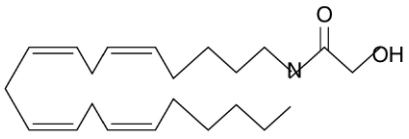
EFECTOS ADVERSOS

El THC es un compuesto relativamente seguro en caso de sobredosis, ya que produce somnolencia y confusión, pero no ocasiona depresión respiratoria o cardiovascular potencialmente mortal. En este sentido, representa una sustancia más segura que la mayoría de los estupefacientes, en particular los opioides y el etanol. Cuando se administran, incluso en dosis bajas, el THC y sus derivados sintéticos, como la **nabilona** (aprobada para las náuseas y los vómitos causados por la quimioterapia con citotóxicos), provocan euforia y somnolencia, las cuales se acompañan, en algunas ocasiones, de distorsiones sensoriales y alucinaciones. Estos efectos, junto con las restricciones legales del consumo de cannabis, han limitado el uso terapéutico generalizado de los

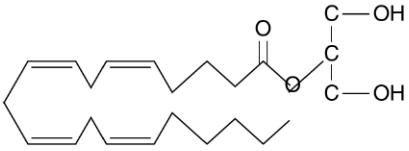
© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos



Δ^9-tetrahidrocannabinol (THC)



Anandamida



2-araquidonoil glicerol (2-AG)

Fig. 19.1 Estructuras del Δ^9-tetrahidrocannabinol y dos endocannabinoides.

Cannabis

- Su principal componente activo es el Δ^9-tetrahidrocannabinol (THC) + un 11-hidroximetabolito con actividad farmacológica.
- Las acciones del cannabis en el sistema nervioso central incluyen efectos depresivos y psicotomiméticos.
- Los efectos subjetivos incluyen euforia y sensación de relajación, con una mayor consciencia sensorial.
- Las evaluaciones objetivas revelan alteraciones en el aprendizaje, la memoria y en el rendimiento motor, incluyendo una disminución de la capacidad de conducir.
- De igual modo, la THC presenta actividad analgésica y antiemética; además, origina catalepsia e hipotermia en los estudios con animales.
- Como acciones periféricas cabe citar la vasodilatación, la reducción de la presión intraocular y la broncodilatación.
- Los cannabinoides tienen una menor probabilidad de producir dependencia que los opioides, la **nicotina** o el **alcohol,** aunque podrían tener efectos psicológicos a largo plazo.

cannabinoides, aunque la reciente aprobación por las autoridades de varios países de un extracto de cannabis como fármaco coadyuvante para tratar la espasticidad en la esclerosis múltiple podría augurar una expansión de posibles indicaciones clínicas, varias de las cuales están siendo investigadas.

En los roedores, el THC tiene efectos teratogénicos y mutagénicos; en el ser humano se ha descrito un aumento de la incidencia de roturas cromosómicas en los leucocitos circulantes. Sin embargo, estas roturas no se relacionan exclusivamente con el cannabis, y los estudios epidemiológicos no han revelado un mayor riesgo de anomalías congénitas ni neoplasias malignas en los consumidores de esta sustancia.

TOLERANCIA Y DEPENDENCIA

La tolerancia al cannabis, y la dependencia física, tan solo aparecen en grado muy bajo y lo hacen, principalmente, en consumidores habituales. Los síntomas de abstinencia son semejantes a los asociados al abandono del etanol o los opioides, es decir, náuseas, agitación, irritabilidad, confusión, taquicardia y sudoración, si bien son de carácter relativamente leve y no dan lugar a una necesidad compulsiva de consumir esta sustancia. El cannabis puede producir dependencia psicológica, aunque es menos imperiosa que la debida a otros estupefacientes (capítulo 49); la clasificación del cannabis como sustancia adictiva es discutible (v. Fattore et al., 2008).

RECEPTORES DE CANNABINOIDES

Al tratarse de moléculas muy liposolubles, inicialmente se creyó que los cannabinoides actuaban de manera semejante a los anestésicos generales. Sin embargo, en el año 1988 se demostró la unión saturable de alta afinidad de un cannabinoide tritiado a membranas preparadas a partir de extractos de cerebro homogeneizado de rata. Este hallazgo permitió identificar algunos receptores específicos de cannabinoides en el cerebro. En la actualidad se denominan receptores CB_1 para diferenciarlos de los receptores CB_2, caracterizados posteriormente en los tejidos periféricos. Los receptores de cannabinoides son miembros típicos de la familia de receptores acoplados a proteínas G (capítulo 3). Los receptores CB_1 se relacionan con la inhibición de la adenilato ciclasa y los canales de calcio controlados por voltaje a través de $G_{i/o}$, así como con la activación de canales de potasio de rectificación de entrada sensibles a las proteínas G (GIRK), lo que da lugar a hiperpolarización de membrana la (fig. 19.2). Estos efectos son similares a los mediados por los receptores de opioides (capítulo 42). Los receptores CB_1 se hallan en la membrana plasmática de las terminaciones nerviosas e inhiben la liberación de transmisores por las terminaciones presinápticas, la cual tiene lugar como consecuencia de la despolarización y la entrada de Ca^{2+} (capítulo 4). Igualmente, los receptores CB afectan a la expresión génica, tanto de manera directa por activación de la proteína cinasa activada por mitógenos, como de forma indirecta por reducción de la actividad de la proteína cinasa A, resultado de una menor actividad de la adenilato ciclasa (v. capítulo 3).

Los receptores CB_1 son abundantes en el encéfalo, con un número similar al de los receptores de glutamato y GABA, los principales neurotransmisores excitadores e inhibidores centrales (capítulo 38). Su distribución no es homogénea, de modo que se concentran en el hipocampo (una propiedad interesante con relación a los efectos de los cannabinoides en la memoria), el cerebelo (relevante con respecto a la coordinación), el hipotálamo (importante para el control del apetito; v. capítulo 32 y más adelante), la sustancia negra, y las vías mesolímbicas de dopamina implicadas en las «recompensas» psicológicas (capítulo 49), así como en algunas zonas de la corteza cerebral. Hay una escasez relativa de receptores CB_1 en el tronco del encéfalo, lo que podría explicar la ausencia de depresión grave de la función respiratoria y cardiovascular propia de los cannabinoides. A nivel celular, los receptores CB_1 se localizan en el espacio presináptico e inhiben la liberación de neurotransmisores, como se describe en la figura 19.2. Sin embargo, al igual que los opioides, pueden aumentar la actividad de algunas vías neuronales mediante la inhibición de las conexiones inhibidoras, como las interneuronas GABAérgicas del hipocampo y la amígdala.

Además de su conocida localización en el SNC, los receptores se expresan en los tejidos periféricos, como las células endoteliales, los adipocitos y los nervios periféricos. Los cannabinoides

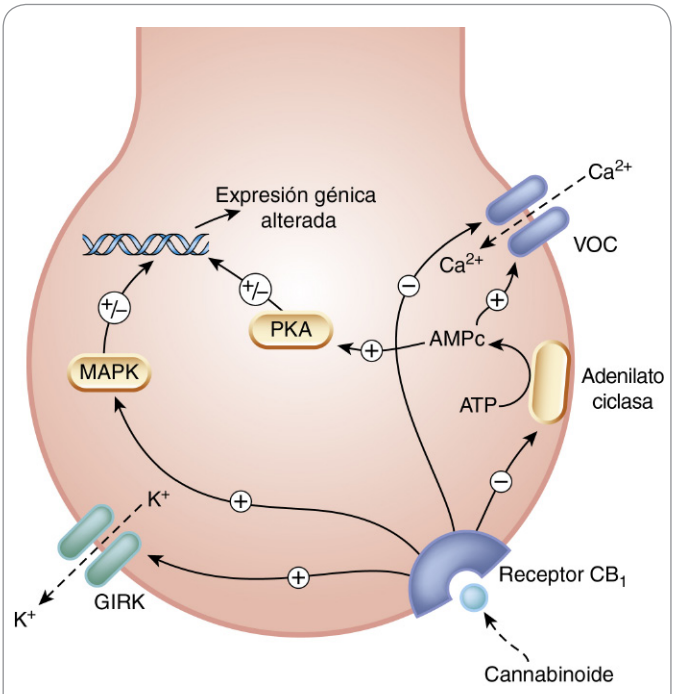


Fig. 19.2 Acciones celulares de los cannabinoides. La activación del receptor CB_1 inhibe la liberación de neurotransmisores mediante la inhibición de la entrada de Ca^{2+} y la hiperpolarización debida a la activación de los canales de potasio. De igual modo, modifica la expresión génica. GIRK, canal de potasio sensible a proteínas G; MAPK, proteína cinasa activada por mitógenos; PKA, proteína cinasa A; VOC, canal de calcio controlado por voltaje. *(Reproducido a partir de Devane et al., 1992.)*

inducen la lipogénesis mediante la activación de los receptores CB_1, una acción que podría estar relacionada con su efecto en el peso corporal (v. DiPatrizio y Piomele, 2012).

El receptor CB_2 solamente presenta una homología del 45% con la secuencia aminoacídica de CB_1 y se concentra, principalmente, en el tejido linfoide (bazo, amígdalas y timo, así como linfocitos circulantes, monocitos y mastocitos tisulares). Los receptores CB_2 también se encuentran en la microglía –células inmunitarias del SNC que contribuyen al dolor crónico cuando están activadas (capítulo 37)–. La detección de receptores CB_2 en células pertenecientes al sistema inmunitario ha sido sorprendente, y podría ser responsable de los efectos inhibidores del cannabis en la función inmunitaria. Los receptores CB_2 se distinguen de los CB_1 por su distinta capacidad de respuesta a los ligandos cannabinoides (tabla 19.1). Sus mecanismos de transducción incluyen la adenilato ciclasa, los canales GIRK y la proteína cinasa activada por mitógenos a través de $G_{i/o}$ de forma semejante a lo descrito para CB_1, pero no están relacionados con los canales de calcio controlados por voltaje (que no se expresan en las células del sistema inmunitario). Aunque los datos disponibles acerca de su función son escasos, se han detectado receptores CB_2 en las lesiones ateroscleróticas (v. capítulo 22), y los agonistas de los receptores CB_2 tienen efectos antiateroscleróticos (Mach y Steffens, 2008).

Sorprendentemente[1] los endocannabinoides activan los receptores *vainilloides*, los receptores ionótropos que estimulan las terminaciones nerviosas nociceptoras (v. capítulo 42). De igual modo, estarían implicados otros receptores acoplados a proteínas G, no identificados, ya que los cannabinoides ejercen acciones analgésicas y activan proteínas G en el cerebro de ratones defectivos para receptores CB_1.

[1]Sorprende que la capsaicina, el principio activo de las guindillas, cause intenso dolor quemante, mientras que el endocannabinoide anandamida se asocia con el placer e incluso alegría... ¡quizás no sorprenda tanto después de todo!

Tabla 19.1 Endocannabinoides conocidos y candidatos

Endocannabinoide	Selectividad
Endocannabinoides conocidos	
Anandamida	$CB_1 > CB_2$
2-araquidonoilglicerol	$CB_1 = CB_2$
Posibles endocannabinoides menos conocidos	
Virhodamina	$CB_2 > CB_1$
Noladina	$CB_1 \gg CB_2$
N-araquidonoildopamina	$CB_1 \gg CB_2$

ENDOCANNABINOIDES

El descubrimiento de receptores específicos de cannabinoides impulsó la búsqueda de mediadores endógenos. Un equipo de investigadores que cribó fracciones de extracto de cerebro de cerdo respecto a su capacidad de desplazar un ligando radiomarcado de un receptor de cannabinoides (Devane et al., 1992) se anotó el primer resultado satisfactorio. Este hallazgo permitió la purificación de la N-*araquidoniletanolamida,* un mediador eicosanoide (v. capítulo 18) cuya estructura aparece en la figura 19.1. Esta molécula recibió el nombre de *anandamida*.[2] La acción de este mediador no se limita a desplazar cannabinoides radiomarcados de las membranas de sinaptosomas en el ensayo de unión, sino que inhibe la contracción estimulada eléctricamente del conducto deferente del ratón, un bioanálisis para cannabinoides psicotrópicos (fig. 19.3). Algunos años después se identificó un segundo endocannabinoide, el 2-*araquidonoilglicerol* (2-AG; v. fig. 19.1), y recientemente se han descrito otros tres posibles endocannabinoides con selectividades diferentes por los receptores CB_1/CB_2 (v. tabla 19.1 y fig. 19.1). Los endocannabinoides se sintetizan «a demanda», al igual que los eicosanoides (v. capítulo 18), en lugar de presintetizarse y almacenarse para ser liberados cuando sea necesario.

BIOSÍNTESIS DE ENDOCANNABINOIDES

La figura 19.4 resume la biosíntesis de la anandamida y del 2-AG. Di Marzo (2008) ofrece una explicación más completa de la biosíntesis y la degradación.

▼La anandamida se sintetiza por medio de una fosfolipasa D (PLD) con selectividad por la *N*-acil-fosfatidiletanolamina (NAPE) y baja afinidad por otros fosfolípidos de membrana, también conocida como NAPE-PLD. La NAPE-PLD es una metalohidrolasa de cinc estimulada por el Ca^{2+} y las poliaminas. Se está tratando de identificar inhibidores selectivos de la NAPE-PLD. Los precursores son sintetizados por una transacilasa sensible al Ca^{2+}, aún no caracterizada, que transfiere un grupo acilo desde la posición *sn*-1 de los fosfolípidos hasta el átomo de nitrógeno de la fosfatildiletanolamina.

De igual modo, el 2-AG se sintetiza por hidrólisis de precursores derivados del metabolismo de los fosfolípidos. Las enzimas más importantes en este proceso son dos diacilglicerol lipasas selectivas para *sn*-1 (DAGL-α y DAGL-β) y que pertenecen a la familia de las serina lipasas. Al igual que la NAPE-PLD, ambas enzimas son sensibles al Ca^{2+}, lo que concuerda con la acción fisiológica estimuladora del Ca^{2+} en la síntesis de endocannabinoides. Las DAGL se encuentran en los axones y las terminaciones presinápticas de los axones durante el desarrollo embrionario, y en posición postsináptica en las dendritas y los somas de las neuronas adultas, lo que concuerda con la implicación del 2-AG en el desarrollo de las neuritas y su actividad como mediador retrógrado (v. más adelante) en el cerebro del adulto.

Poco se sabe acerca de la biosíntesis de los posibles endocannabinoides noladina, virhodamina y *N*-araquidonoildopamina, identificados

[2]Tomado de una palabra en sánscrito que significa «alegría» + amida.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

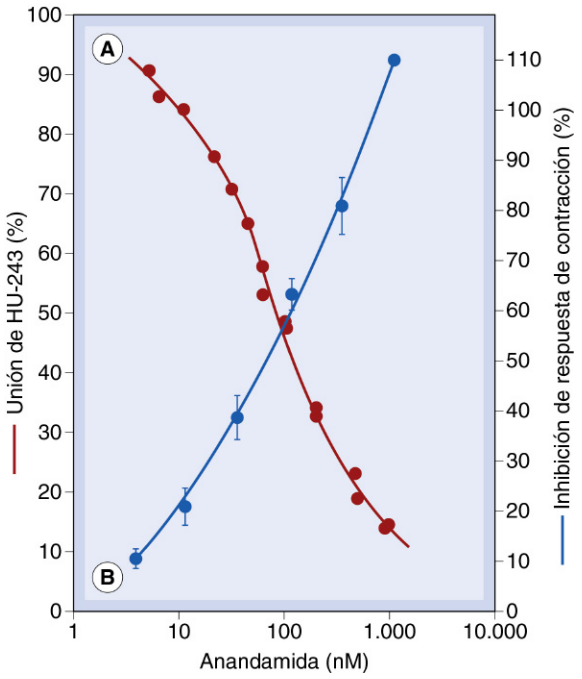


Fig. 19.3 La anandamida como endocannabinoide. La anandamida es un endocannabinoide endógeno. [**A**] La anandamida natural (círculos rojos, eje de ordenadas a la izquierda) inhibe competitivamente la unión de HU-243 tritiado (un ligando del receptor de cannabinoides) a las membranas de sinaptosomas de cerebro de rata. [**B**] Inhibición de la respuesta de contracción del conducto deferente (un bioanálisis para los cannabinoides) por anandamida natural (símbolos azules, eje de ordenadas a la derecha). Obsérvese la semejanza entre la unión de la anandamida y su actividad biológica. *(Reproducido de Devane et al., 1992.)*

más recientemente. Podría producirse una interconversión no enzimática dependiente del pH de la virhodamina y la anandamida, la cual originaría el desplazamiento de respuestas mediadas por CB_2 hacia respuestas CB_1 (v. tabla 19.1).

FINALIZACIÓN DE LA SEÑAL TRANSMITIDA POR ENDOCANNABINOIDES

Los endocannabinoides del espacio extracelular son captados con rapidez. Pueden difundir a través de las membranas plasmáticas debido a su naturaleza liposoluble siguiendo un gradiente de concentración. Existen también indicios de un mecanismo saturable, dependiente de la temperatura, de transporte facilitado de anandamida y 2-AG, bautizado como «transportador de membrana de endocannabinoides» para el que se han desarrollado algunos inhibidores selectivos de la captación (p. ej., UCM-707). La figura 19.4 resume las vías del metabolismo de los endocannabinoides. La enzima principal de la vía de la anandamida es una enzima microsómica conocida como *hidrolasa de amidas de ácidos grasos* (FAAH). La FAAH transforma la anandamida en ácido araquidónico y etanolamina; de igual modo, hidroliza el 2-AG para generar ácido araquidónico y glicerol.

El fenotipo de los ratones defectivos para FAAH no ofrece pistas acerca de la fisiología de los endocannabinoides; estos ratones presentan un mayor contenido de anandamida en el encéfalo y un mayor umbral del dolor. Los inhibidores selectivos de FAAH tienen propiedades analgésicas y ansiolíticas en ratones (v. una explicación del método de evaluación de las propiedades ansiolíticas de un fármaco en roedores en el capítulo 44). A diferencia de la anandamida, el contenido encefálico de 2-AG no se incrementa en los animales defectivos para el gen de FAAH, lo que indica que otra vía metabólica del 2-AG podría ser relevante. Otras posibles vías metabólicas serían la esterificación, la acetilación y la oxidación por la ciclooxigenasa-2 para formar etanolamidas prostaglandinas («prostamidas»), o bien por 12- o 15-lipooxigenasa (v. capítulo 18).

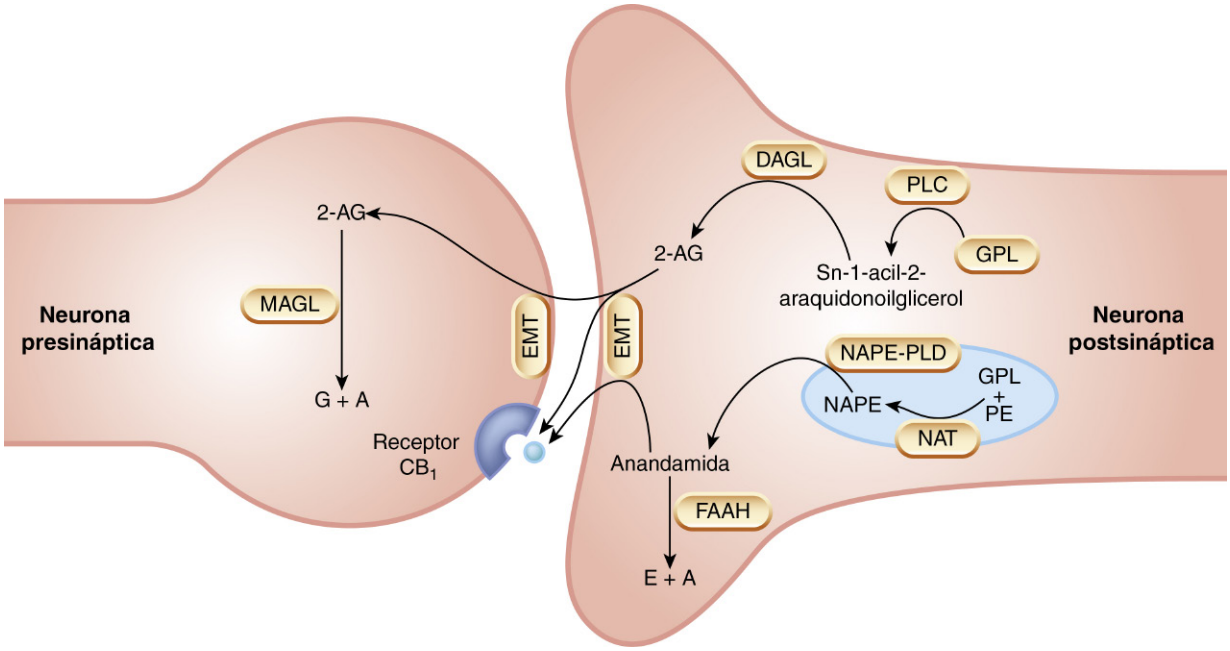


Fig. 19.4 Biosíntesis e inactivación de los endocannabinoides. A, ácido araquidónico; 2-AG, 2-araquidonoilglicerol; DAGL, diacilglicerol lipasa; E, etanolamina; EMT, transportador de membrana de endocannabinoides; FAAH, hidrolasa de amidas de ácidos grasos; GPL, glicerofosfolípido; MAGL, monoacilglicerol lipasa; NAPE, *N*-acil-fosfatidiletanolamina; NAPE-PDL, fosfolipasa D específica para *N*-acil-fosfatidiletanolamina; NAT, *N*-aciltransferasa; PE, fosfatidiletanolamina; PLC, fosfolipasa C.

MECANISMOS FISIOLÓGICOS

Los estímulos que liberan endocannabinoides, los cuales provocan la activación de los receptores CB_1 y la inducción de acontecimientos situados en pasos posteriores de la cascada de señalización, como efectos conductuales o psicológicos, no se han definido adecuadamente. Es probable que el aumento de la concentración intracelular de Ca^{2+} constituya un desencadenante celular destacado ya que, como ya se ha mencionado, este catión activa la NAPE-PLD y otras enzimas de la biosíntesis de endocannabinoides.

La activación de los receptores CB forma parte de un fenómeno conocido como *supresión de la inhibición inducida por despolarización* (SID). La SID tiene lugar en las células piramidales del hipocampo; cuando son despolarizadas por una entrada excitadora, este fenómeno suprime la entrada inhibidora mediada por GABA a las células piramidales, lo que supone un flujo retrógrado de información desde la célula piramidal despolarizada a los axones inhibidores que finalizan allí. Este flujo inverso de información desde una célula postsináptica a otra presináptica también forma parte de otros casos de plasticidad neuronal, como en el «ajuste» de las vías nociceptivas (v. fig. 42.3) y la potenciación a largo plazo en el hipocampo (v. fig. 38.7). El rimonabant, un antagonista de CB_1, inhibe el fenómeno SID. La localización presináptica de los receptores CB_1 y las distribuciones celulares de las enzimas DAGL y MAGL (v. fig. 19.4) encaja perfectamente con la posibilidad de que el endocannabinoide 2-AG sea un mensajero «retrógrado» en el SID (v. fig. 39.8).

Las acciones neuromoduladoras de los endocannabinoides podrían afectar a un amplio abanico de actividades fisiológicas, como la nocicepción y las funciones cardiovascular, respiratoria y gastrointestinal. Se cree que las interacciones de los endocannabinoides con las hormonas hipotalámicas influyen en la ingesta de alimentos y en la función reproductora. Los modelos de ratones defectivos para receptores CB corroboran las importantes y equilibradas funciones de la señalización de los endocannabinoides en la fertilidad masculina y femenina, así como su implicación en la espermatogénesis, la fertilización, el desarrollo embrionario previo a la implantación, y la implantación y posterior desarrollo del embrión (Battista et al., 2012). Los efectos de los endocannabinoides en la ingesta de alimentos revisten un especial interés, como consecuencia de la importancia de la obesidad en nuestros días (capítulo 32).

AFECTACIÓN PATOLÓGICA

Los modelos animales y los estudios histológicos de tejidos humanos han generado indicios acerca de la existencia de anomalías en la señalización mediada por endocannabinoides en diversos trastornos neurodegenerativos (v. capítulo 40). Otras enfermedades caracterizadas por anomalías en las vías de señalización de estas moléculas, tanto en los animales como en el ser humano, son: choque hipotensivo (hemorrágico y septicémico; v. capítulo 22), cirrosis hepática avanzada (con indicios de vasodilatación mediada por endocannabinoides que actúan sobre los receptores CB_1; Bátkai et al., 2001), abortos espontáneos (Battista et al., 2012) y neoplasias malignas. En algunas enfermedades, la actividad de los endocannabinoides podría representar un mecanismo de compensación que limitaría la progresión patológica o la aparición de síntomas, mientras que en otras podría suponer «demasiado de algo bueno» y estaría implicada en la progresión del trastorno. Por consiguiente, los fármacos que potencian o inhiben el sistema de los cannabinoides podrían ocupar un puesto en el arsenal terapéutico (v. una descripción más completa en DiMarzo y Petrosino, 2007).

CANNABINOIDES SINTÉTICOS

Los agonistas de los receptores de cannabinoides se desarrollaron a lo largo de los años setenta para su posible aplicación como analgésicos no-opioides/no-AINE (los capítulos 42 y 26, respectivamente, describen las limitaciones de ambos grupos de fármacos), aunque las reacciones adversas, en particular la sedación y las alteraciones de la memoria, han supuesto un problema. No obstante, uno de estos fármacos, la **nabilona,** se utiliza en el tratamiento de las náuseas y los vómitos producidos por la quimioterapia citotóxica, cuando estos efectos secundarios no responden a los antieméticos convencionales (capítulo 30). Además, los agonistas cannabinoides sintéticos (p. ej., *spice*) han sido usados como «colocones» legales. En el Reino Unido se introdujeron más de 20 de ellos en 2012-2013 en un intento de sortear la ley sobre posesión de cannabis. La clonación de los receptores CB_2 y su ausencia en las neuronas encefálicas sanas llevó a la síntesis de agonistas CB_2-selectivos con la esperanza de que carecieran de los efectos adversos sobre el SNC propios de los cannabinoides derivados de plantas. Se está evaluando la posible utilización de varios de estos compuestos frente al dolor inflamatorio y neuropático.

El primer antagonista selectivo de los receptores CB_1, el **rimonabant,** posee también actividad de agonista inverso en algunos sistemas. Fue aprobado en Europa para el tratamiento de la obesidad, con la expectativa de que resultara útil para promover la abstinencia de tabaco, pero se retiró porque generaba problemas psiquiátricos, incluida la depresión. El uso de inhibidores sintéticos de la captación y/o del metabolismo de endocannabinoides se ha asociado a efectos potencialmente interesantes en modelos animales de dolor, epilepsia, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, ansiedad y diarrea.

El sistema de los endocannabinoides

- Los receptores de cannabinoides (CB_1, CB_2) son receptores acoplados a proteínas G ($G_{i/o}$).
- La activación de CB_1 inhibe la adenilato ciclasa y los canales de calcio, y activa los canales de potasio, lo que inhibe la transmisión sináptica.
- El receptor periférico (CB_2) se expresa principalmente en las células del sistema inmunitario.
- Se han desarrollado agonistas y antagonistas selectivos.
- Los ligandos endógenos de los receptores CB reciben el nombre de endocannabinoides. Son mediadores eicosanoides (v. capítulo 18).
- Los endocannabinoides mejor conocidos son la anandamida y el 2-araquidonoilglicerol (2-AG). Tienen varias funciones, entre ellas, la de mediadores «retrógrados» que transmiten información desde las neuronas postsinápticas hacia las presinápticas.
- La principal enzima que inactiva la anandamida es la hidrolasa de amidas de ácidos grasos (FAAH).
- Un posible «transportador de membrana de endocannabinoides» podría transportar cannabinoides desde las neuronas postsinápticas, en las que son sintetizados, hacia la hendidura sináptica, donde interaccionarían con los receptores CB_1 y las terminaciones presinápticas, donde tiene lugar la metabolización de 2-AG.
- Los ratones defectivos para FAAH muestran un mayor contenido de anandamida en el cerebro y un umbral del dolor más alto; los inhibidores selectivos de FAAH poseen propiedades analgésicas y ansiolíticas, lo que implica a los endocannabinoides en la nocicepción y la ansiedad.

APLICACIONES CLÍNICAS

Las aplicaciones clínicas de los compuestos con actividad en el sistema de los cannabinoides continúan siendo controvertidas, si bien se han utilizado en el Reino Unido y EE. UU. como

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

antieméticos y para favorecer el aumento de peso en sujetos aquejados de trastornos crónicos, como la infección por VIH/sida y neoplasias malignas. El extracto de cannabis **(sativex)** se usa para tratar la espasticidad en pacientes con esclerosis múltiple (v. Borgelt et al., 2013). En términos generales, las reacciones adversas fueron leves con las dosis utilizadas (UK MS Research Group 2003). Los endocannabinoides se han implicado en casos de choque e hipotensión en pacientes con enfermedad hepática (Malinowska et al., 2008); la modulación de este sistema es un objetivo terapéutico potencial. Otras posibles aplicaciones se incluyen en el siguiente cuadro clínico.

Además de los receptores CB_1 centrales, los receptores CB_1 de hepatocitos también han sido implicados en la obesidad y esteatosis hepática no alcohólica, y continúa la investigación sobre los agonistas periféricos selectivos (Klumpers et al., 2013).

Aplicaciones clínicas reales y posibles de los agonistas y antagonistas de cannabinoides

Se están evaluando los agonistas y los antagonistas de los cannabinoides respecto a un amplio abanico de posibles indicaciones, entre las que se encuentran las siguientes:

- Agonistas:
  - Glaucoma (con el fin de reducir la presión intraocular).
  - Náuseas/vómitos causados por la quimioterapia antineoplásica.
  - Cáncer y sida (para reducir el adelgazamiento).
  - Dolor neuropático.
  - Lesiones cerebrales.
  - Síndrome de Tourette (para reducir tics, movimientos involuntarios rápidos característicos de esta enfermedad).
  - Enfermedad de Parkinson (para reducir movimientos involuntarios que constituyen un efecto secundario de la **levodopa;** v. capítulo 40).
- Antagonistas:
  - Obesidad.
  - Tabaquismo.
  - Adicción a estupefacientes.
  - Alcoholismo.

BIBLIOGRAFÍA Y LECTURAS RECOMENDADAS

Lecturas generales

Freund, T.F., Katona, I., Piomelli, D., 2003. Role of endogenous cannabinoids in synaptic signaling. Physiol. Rev. 83, 1017-1066. (*The fine-grain anatomical distribution of the neuronal cannabinoid receptor CB_1 is described, and possible functions of endocannabinoids as retrograde synaptic signal molecules discussed in relation to synaptic plasticity and network activity patterns*)

Kano, M., Ohno-Shosaku, T., Hashimotodani, Y., et al., 2009. Endocannabinoid-mediated control of synaptic transmission. Physiol. Rev. 89, 309-380. (*Integrates current pharmacological with anatomical, electrophysiological and behavioural knowledge*)

Wilson, R.I., Nicoll, R.A., 2002. Endocannabinoid signaling in the brain. Science 296, 678-682.

Aspectos específicos

Battista, N., Meccariello, R., Cobellis, G., 2012. The role of endocannabinoids in gonadal function and fertility along the evolutionary axis. Mol. Cell. Endocrinol. 355, 1-14.

Bátkai, S., Járai, Z., Wagner, J.A., et al., 2001. Endocannabinoids acting at vascular CB_1 receptors mediate the vasodilated state in advanced liver cirrhosis. Nat. Med. 7, 827-832. (*Rats with cirrhosis have low blood pressure, which is elevated by a CB_1 receptor antagonist. Compared with non-cirrhotic controls, in cirrhotic human livers there was a three-fold increase in CB_1 receptors on isolated vascular endothelial cells*)

Borgelt, L.M., Franson, K.L., Nussbaum, A.M., Wang, G.S., 2013. The pharmacologic and clinical effects of medical cannabis. Pharmacotherapy 33, 195-209.

Devane, W.A., Hanu, L., Breurer, A., et al., 1992. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. Science 258, 1946-1949. (*Identification of arachidonylethanolamide, extracted from pig brain, both chemically and via a bioassay, as a natural ligand for the cannabinoid receptor; the authors named it anandamide*)

Di Marzo, V., 2008. Endocannabinoids: synthesis and degradation. Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol. 160, 1-24. (*Reviews current knowledge*)

Di Marzo, V., Petrosino, S., 2007. Endocannabinoids and the regulation of their levels in health and disease. Curr. Opin. Lipidol. 18, 129-140. (*Gastrointestinal disorders, inflammation, neurodegeneration*)

DiPatrizio, N.V., Piomele, D., 2012. The thrifty lipids: endocannabinoids and the neural control of energy conservation. Trends Neurosci. 35, 403-411. (*Endocannabinoids increase energy intake and decrease energy expenditure by controlling the activity of peripheral and central neural pathways involved in the sensing and hedonic processing of sweet and fatty foods, as well as in the storage of their energy content for future use*)

Fattore, L., Fadda, P., Spano, M.S., et al., 2008. Neurobiological mechanisms of cannabinoid addiction. Mol. Cell. Endocrinol. 286, S97-S107. (*Addiction mechanisms*)

Karst, M., Salim, K., Burstein, S., et al., 2003. Analgesic effect of the synthetic cannabinoid CT-3 on chronic neuropathic pain. A randomized controlled trial. JAMA 290, 1757-1762. (*CT-3, a potent cannabinoid, produces marked antiallodynic and analgesic effects in animals. In a preliminary randomised cross-over study in 21 patients with chronic neuropathic pain, CT-3 was effective in reducing chronic neuropathic pain compared with placebo*)

Klumpers, L.E., Fridberg, M., de Kam, M.L., et al., 2013. Peripheral selectivity of the novel cannabinoid receptor antagonist TM38837 in healthy subjects. Br. J. Clin. Pharmacol. 76, 846-857.

Mach, F., Steffens, S., 2008. The role of the endocannabinoid system in atherosclerosis. J. Neuroendocrinol. 20, 53-57. (*Review*)

Malinowska, B., Lupinski, S., Godlewski, G., et al., 2008. Role of endocannabinoids in cardiovascular shock. J. Physiol. Pharmacol. 59, 91-107.

Rubino, T., Zamberletti, E., Parolaro, D., 2012. Adolescent exposure to cannabis as a risk factor for psychiatric disorders. J. Psychopharm. 26, SI177-SI188. (*Available data support the hypothesis that heavy cannabis use in adolescence increases the risk of developing psychiatric disorders*)

Steffens, S., 2005. Low dose oral cannabinoid therapy reduces progression of atherosclerosis in mice. Nature 434, 782-786. (*Oral administration of THC (1 mg/kg per day) inhibits atherosclerosis in a mouse model by an action on CB_2 receptors. See also News and Views, 708 of the same issue, for comment by Roth, M.D.*)

Taber, K.H., Hurley, R.A., 2009. Endocannabinoids: stress, anxiety and fear. J. Neuropsychiat. Clin. Neurosci. 21, 108-113. (*Succinctly reviews the involvement of the endocannabinoid system in brain function, and potential therapeutic applications in treating mood/anxiety, degenerative disease and brain injury*)

UK MS Research Group, 2003. Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial. Lancet 362, 1517-1526. (*Randomised, placebo-controlled trial in 667 patients with stable multiple sclerosis and muscle spasticity. Trial duration was 15 weeks. There was no treatment effect of THC or cannabis extract on the primary outcome of spasticity assessed with a standard rating scale, but there was an improvement in patient-reported spasticity and pain, which might be clinically useful*)

Van Gaal, L.F., Rissanen, A.M., Scheen, A.J., et al.; for the RIO-Europe Study Group, 2005. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. Lancet 365, 1389-1397. (*A total of 1507 overweight patients treated with rimonabant 5 or 20 mg or with placebo daily for 1 year in addition to dietary advice: significant dose-related decrease in weight and improvement in cardiovascular risk factors in actively treated patients; adverse effects were mild*)

Óxido nítrico y mediadores relacionados

20

RESUMEN

El óxido nítrico (NO) es un mediador ubicuo con funciones diversas. Se genera por acción de la óxido nítrico sintasa (NOS), una enzima que presenta una isoforma endotelial, una isoforma neuronal y otra isoforma inducible. En este capítulo nos centraremos en los aspectos generales del NO, especialmente en su biosíntesis, su degradación y sus efectos. Igualmente comentaremos algunos indicios recientes de su actividad como mediador circulante, además de su actividad local, y pondremos fin a este capítulo con una breve consideración de las posibles aplicaciones terapéuticas de los fármacos que actúan en la vía de la L-arginina/NO. Describiremos brevemente otros mediadores gaseosos (monóxido de carbono, sulfuro de hidrógeno):[1] aunque aún no han dado lugar a fármacos con utilidad terapéutica, sus vías son dianas farmacológicas muy tentadoras.

INTRODUCCIÓN

El óxido nítrico (NO), un radical libre gaseoso, se forma en la atmósfera durante las tormentas con componente eléctrico. De forma menos llamativa, pero con consecuencias biológicas de mayor envergadura, también se genera en una reacción catalizada por enzimas entre el oxígeno molecular y la L-arginina. La convergencia de diversas líneas de investigación condujo a la observación de que el NO es una molécula de señalización clave en los sistemas nervioso y cardiovascular, y que cumple una función en la defensa del huésped.

La función fisiológica del NO se reveló al demostrarse que la biosíntesis de este gas era la responsable del *factor relajante derivado del endotelio* descrito por Furchgott y Zawadzki (1980) (figs. 20.1 y 20.2). El NO es el activador endógeno de la guanilato ciclasa soluble que permite la formación de GMP cíclico (GMPc), que actúa como «segundo mensajero» (capítulo 3) en muchos tipos de células, incluidas las células nerviosas, las de músculo liso, los monocitos y las plaquetas. El nitrógeno y el oxígeno son vecinos en la tabla periódica y el NO comparte bastantes propiedades con el O_2, en concreto una alta afinidad por el grupo hemo y otros grupos con hierro y azufre. Esto es importante para la activación de la guanilato ciclasa, que contiene un grupo hemo, para la inactivación del NO por la hemoglobina y para la regulación de la difusión del NO desde las células endoteliales (que expresan la cadena α de la hemoglobina) al músculo liso vascular.

La función del NO en contextos específicos se describe en otros capítulos: en el endotelio en el capítulo 22, en el sistema nervioso autónomo en el capítulo 12, como transmisor químico y mediador de excitotoxicidad en el sistema nervioso central (SNC) en los capítulos 37-39 y en las reacciones innatas de inflamación aguda por mediadores y la respuesta inmunitaria en el capítulo 17. Los usos terapéuticos de los nitratos orgánicos y del nitroprusiato (donantes de NO) se describen en los capítulos 21 y 22.

BIOSÍNTESIS DEL ÓXIDO NÍTRICO Y SU CONTROL

Las enzimas NO sintasa (NOS) son fundamentales para el control de la biosíntesis del NO. Existen tres isoenzimas conocidas de la NOS: una forma *inducible* (iNOS o NOS2; se expresa en macrófagos y células de Kupffer, neutrófilos, fibroblastos, músculo liso vascular y células endoteliales en respuesta a estímulos patológicos, como los microorganismos invasores) y dos formas *constitutivas,* que están presentes en condiciones fisiológicas en el endotelio (eNOS o NOS3)[2] y las neuronas (nNOS o NOS1).[3] Las enzimas constitutivas generan pequeñas cantidades de NO, mientras que la isoforma iNOS sintetiza cantidades mucho mayores debido a su actividad más intensa y su abundancia, al menos en los estados patológicos asociados a la liberación de citocinas.

▼Las tres isoenzimas NOS son dímeros. Estructural y funcionalmente son complejas y comparten una cierta similitud con las enzimas del citocromo P450 (descritas en el capítulo 9), que es muy importante en el metabolismo de los fármacos. Cada isoenzima contiene protoporfirina IX férrica (hemo), dinucleótido de adenina flavina (FAD), mononucleótido de flavina (FMN) y tetrahidrobiopterina (H_4B) como grupos prostéticos unidos a ellas. También contienen lugares de unión para L-arginina, dinucleótido de nicotinamida adenina fosfato reducido (NADPH) y calcio-calmodulina. Estos ligandos y grupos prostéticos controlan el acoplamiento de la enzima en el dímero activo. La NOS3 es doblemente acetilada por *N*-miristoilación y cisteína palmitoilación, unas modificaciones postraduccionales que permiten su asociación con las membranas en el aparato de Golgi y las *cavéolas:* microdominios especializados en la membrana plasmática derivados del aparato de Golgi. En las cavéolas, la NOS3 se mantiene en forma de complejo inactivo con *caveolina,* la principal proteína de membrana de las cavéolas. La disociación de la caveolina activa la enzima.

El átomo de nitrógeno del NO deriva del grupo guanidino terminal de la L-arginina. Las enzimas NOS combinan actividades oxigenasa y reductasa. El dominio oxigenasa contiene hemo, mientras que el dominio reductasa se une al complejo calcio-calmodulina. En estados patológicos, la enzima puede sufrir un cambio estructural que origina la transferencia de electrones entre sustratos, cofactores enzimáticos y productos que se «desacoplan», de modo que los electrones se transfieren al oxígeno molecular para producir anión superóxido (O_2^-) en lugar de NO. Este proceso es importante, ya que el anión superóxido reacciona con el NO para generar un producto tóxico (anión peroxinitrito; v. más adelante).

La L-arginina, el sustrato de la NOS, suele estar presente en exceso en el citoplasma de las células endoteliales, por lo que la velocidad de síntesis de NO está determinada por la actividad enzimática más que por la disponibilidad de sustrato. Sin embargo, dosis muy altas de L-arginina pueden restablecer

[1]Las sustancias puras (NO, CO y H_2S) son gases a temperatura ambiente con la presión atmosférica habitual, y cuando se administra NO puro como tratamiento (v. más adelante y cuadro clínico «El óxido nítrico en la terapéutica»), este está en forma gaseosa; cuando se forman endógenamente, los gases están disueltos en los líquidos intra- y extracelulares, por supuesto.

[2]La NOS3 no está restringida al endotelio. También se encuentra en los miocitos cardíacos, células mesangiales del riñón, osteoblastos y osteoclastos, epitelio de las vías respiratorias y, en pequeñas cantidades, en las plaquetas, de modo que el término eNOS podría ser engañoso.

[3]Es posible que una fracción del NO sintetizado en animales sanos en condiciones basales se deba a la acción de la NOS2, de manera análoga a la acción basal de la isoforma inducible de la ciclooxigenasa (capítulo 18) –es discutible si se debe a la expresión de la NOS2, incluso en ausencia de enfermedad, o bien a que siempre existe un grado «patológico» suficiente en los mamíferos sanos (p. ej., la microflora gastrointestinal) para inducirla–.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

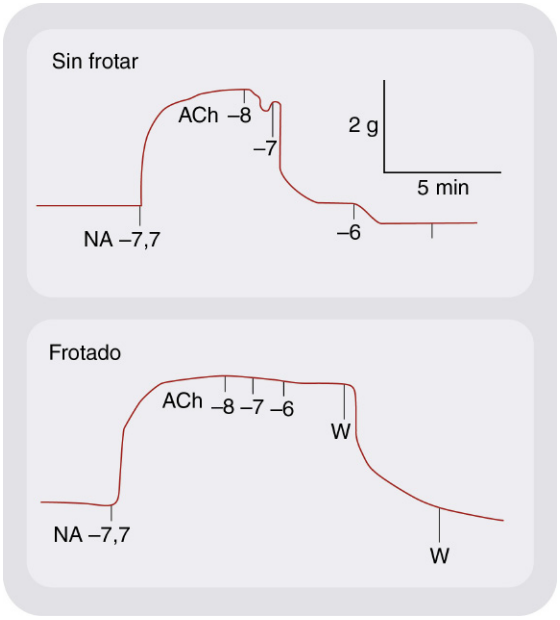


Fig. 20.1 Factor relajante derivado del endotelio. La acetilcolina (ACh) relaja una tira de aorta de conejo previamente contraída con noradrenalina (NA) si el endotelio está intacto («sin frotar», cuadro superior), pero no si se ha retirado frotando suavemente («frotado», cuadro inferior). Los números son logaritmos de las concentraciones molares de los fármacos. *(Tomado de Furchgott y Zawadzki, 1980.)*

la biosíntesis de NO endotelial en algunas situaciones patológicas (p. ej., hipercolesterolemia) en las que la función endotelial se encuentra alterada. Entre las posibles explicaciones de esta paradoja figuran:

- Compartimentación: por ejemplo, la existencia de una reserva distinta de sustrato en un compartimento celular con acceso a la NOS, la cual puede llegar a agotarse a pesar de que existan unas concentraciones plasmáticas totales de arginina aparentemente abundantes.
- Competición con inhibidores endógenos de la NOS, tales como la *dimetilarginina asimétrica* (ADMA; v. más adelante y fig. 20.4), la cual podría estar elevada en la hipercolesterolemia.
- Reacoplamiento/reactivación de la enzima en la que se ha desacoplado la transferencia de electrones desde L-arginina, como consecuencia de la acción de las concentraciones de L-arginina por encima de las fisiológicas.

La actividad de las isoenzimas constitutivas de la NOS está controlada por calcio-calmodulina intracelular (fig. 20.3). Este control se ejerce de dos maneras:

1. La mayoría de los agonistas dependientes del endotelio (p. ej., acetilcolina, bradicinina, sustancia P) aumentan la concentración citoplásmica de iones calcio, $[Ca^{2+}]_i$; el consiguiente aumento de calcio-calmodulina activa a la NOS1 y la NOS3.
2. La fosforilación de residuos específicos en la NOS3 controla su sensibilidad al complejo calcio-calmodulina. Esto puede modificar la síntesis de NO en ausencia de variaciones de la $[Ca^{2+}]_i$.

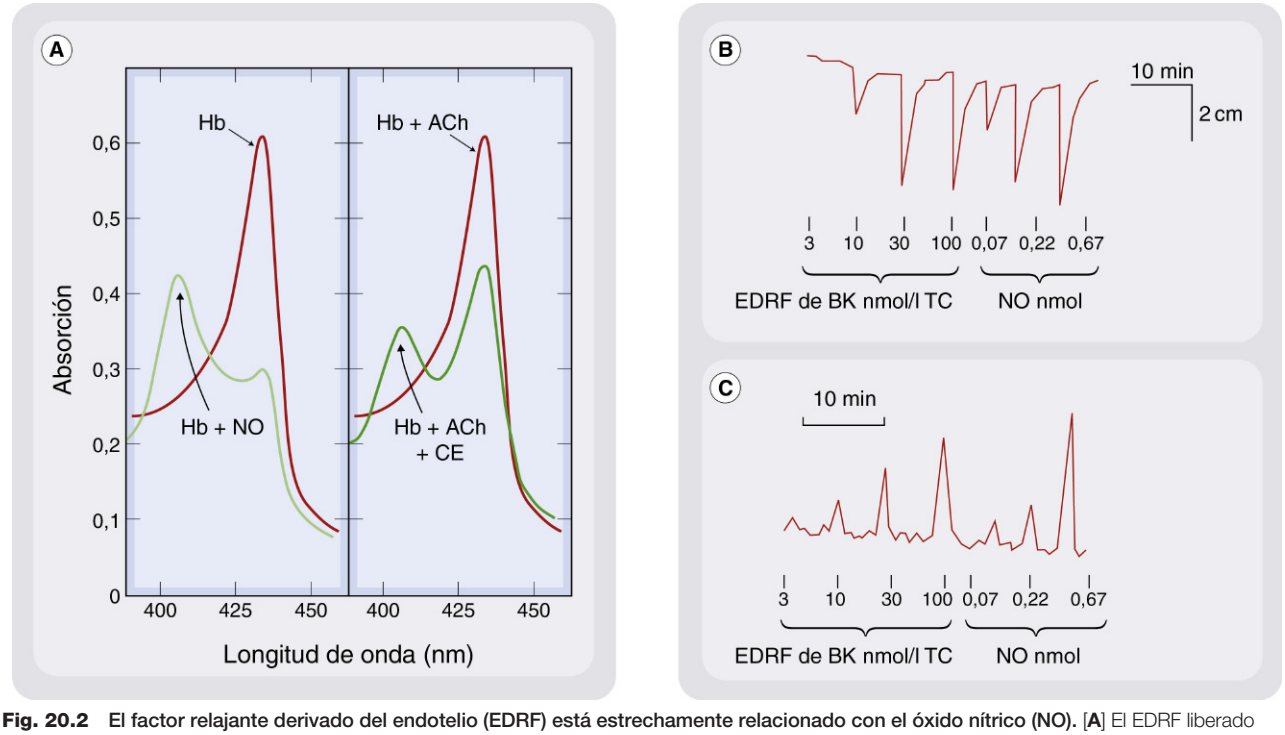


Fig. 20.2 El factor relajante derivado del endotelio (EDRF) está estrechamente relacionado con el óxido nítrico (NO). [**A**] El EDRF liberado de las células endoteliales (CE) de la aorta por la acetilcolina (ACh) (cuadro de la derecha) tiene el mismo efecto en el espectro de absorción de la desoxihemoglobina (Hb) que el NO auténtico (cuadro de la izquierda). [**B**] El EDRF se ha liberado de una columna de células endoteliales cultivadas por la acción de bradicinina (BK 3-100 nmol) aplicada a esta columna celular (TC) y relaja una tira de bioinjerto desendotelizada y precontraída, de la misma forma que lo hace el NO (trazado superior). [**C**] Un análisis químico de NO basado en quimioluminiscencia demuestra que existen concentraciones de NO en el EDRF liberado de la columna de células similares a las que existen en soluciones equiactivas de NO auténtico. *(Tomado de Ignarro LJ, Byrns RE, Buga GM, et al. 1987 Circ Res 61, 866-879; y Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S et al. 1987 Nature 327, 524-526.)*

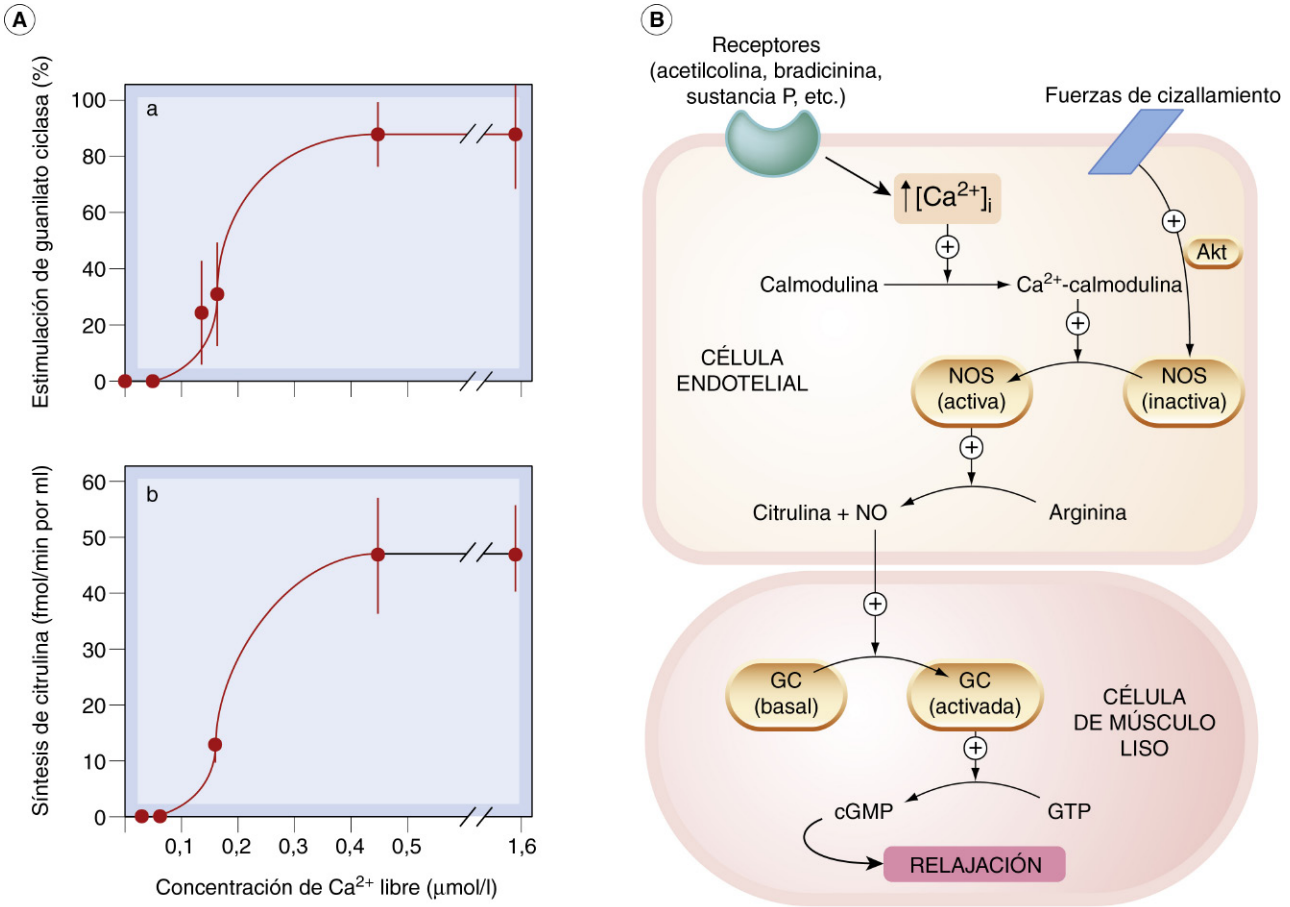


Fig. 20.3 Control de la óxido nítrico sintasa (NOS) constitutiva por calcio-calmodulina. [**A**] Dependencia del Ca^{2+} de la síntesis del óxido nítrico (NO) y la citrulina a partir de L-arginina en el citosol de sinaptosomas de cerebro de rata. La velocidad de síntesis de NO a partir de L-arginina se determinó por el grado de estimulación de la guanilato ciclasa (GC) (imagen superior) o por la síntesis de [^{3}H]-citrulina a partir de L-[^{3}H]-arginina (imagen inferior). [**B**] Regulación de la GC en el músculo liso por el NO formado en el endotelio adyacente. La Akt es una proteína cinasa que fosforila la NOS, haciéndola más sensible al complejo calcio-calmodulina. *([A], tomado de Knowles RG et al. 1989 Proc Natl Acad Sci U S A 86, 5159-5162.)*

La fuerza de cizallamiento es un importante estímulo fisiológico para la síntesis de NO endotelial en los vasos de resistencia. Este estímulo es detectado por mecanorreceptores endoteliales y transmitido mediante una serina-treonina proteína cinasa denominada Akt (también conocida como proteína cinasa B). Los agonistas que elevan el AMPc en las células endoteliales (p. ej., agonistas de los receptores β_2-adrenérgicos) aumentan igualmente la actividad de la NOS3, aunque lo hacen a través de la fosforilación mediada por proteína cinasa A,[4] mientras que la proteína cinasa C *reduce* la actividad de la NOS3 al fosforilar residuos del dominio de unión a la calmodulina. La insulina incrementa la actividad de la NOS3 mediante la activación de la tirosina cinasa (y también potencia la expresión de NOS1 en ratones diabéticos).

A diferencia de lo que ocurre con las isoenzimas constitutivas de la NOS2, la actividad de la iNOS es independiente de la $[Ca^{2+}]_i$, activándose completamente, incluso cuando existen valores muy bajos de $[Ca^{2+}]_i$ en condiciones de reposo. La enzima es inducida por el lipopolisacárido bacteriano y por citocinas inflamatorias, en especial el interferón γ, cuyo efecto antiviral puede explicarse por esta acción. El factor de necrosis tumoral α y la interleucina 1 no son eficaces a la hora de inducir la NOS2 por su cuenta, pero cada una de ellas tiene un efecto sinérgico con el interferón γ en este sentido (v. capítulo 17). La inducción de la NOS2 se inhibe por los glucocorticoides y un gran número de citocinas, como el factor de crecimiento transformante β. Existen importantes diferencias entre las especies en la capacidad de inducción de la NOS2, la cual, a pesar de su importancia en seres humanos, es más difícil de inducir en las células humanas que en las de ratón.

[4]Como se explicó en el capítulo 4, los agonistas β_2 también pueden actuar directamente sobre las células de músculo liso, induciendo relajación a través del AMPc.

DEGRADACIÓN Y TRANSPORTE DEL ÓXIDO NÍTRICO

El NO reacciona con oxígeno para formar N_2O_4, que se combina con el agua para producir una mezcla de ácidos nítrico y nitroso. Los iones nitrito son oxidados a nitrato por la oxihemoglobina. Estas reacciones se resumen de la siguiente forma:

$$2NO + O_2 \rightarrow N_2O_4 \qquad (20.1)$$

$$N_2O_4 + H_2O \rightarrow NO_3^- + NO_2^- + 2H^+ \qquad (20.2)$$

$$NO_2^- + HbO \rightarrow NO_3^- + Hb \qquad (20.3)$$

El NO en concentraciones bajas es relativamente estable en el aire, porque la velocidad de reacción en la ecuación 20.1 depende del cuadrado de la concentración de NO, de modo que las pequeñas cantidades de NO producidas en

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Óxido nítrico: síntesis, inactivación y transporte

- El óxido nítrico (NO) se sintetiza a partir de L-arginina y O_2 molecular por la NO sintasa (NOS).
- Hay tres isoformas de NOS: inducible (NOS2), «endotelial» constitutiva (NOS3, que no está limitada a las células endoteliales) y neuronal (NOS1). Las NOS son flavoproteínas diméricas, contienen tetrahidrobiopterina y comparten homología con el citocromo P450. Las enzimas constitutivas son activadas por calcio-calmodulina. La sensibilidad al calcio-calmodulina está controlada por la fosforilación de residuos específicos de las enzimas.
- La NOS2 es inducida por el interferón γ en macrófagos y otras células.
- La NOS1 se encuentra en el sistema nervioso central (v. capítulos 37-40) y en los nervios autónomos (v. capítulo 12).
- La NOS3 está presente en las plaquetas y otras células, además de en el endotelio.
- El NO difunde a los lugares de acción en las células próximas. Esta difusión es regulada por el estado de oxidorreducción de la hemoglobina α presente en las uniones mioendoteliales, que sirven de pasillo de difusión a través de la lámina elástica interna (y en otras células): la señal es posible cuando el hemo está en forma de Fe^{3+}, pero se interrumpe, como ante un semáforo en rojo, cuando el hemo se encuentra en el estado de Fe^{2+}.
- El NO es inactivado tras combinarse con el grupo hemo de la hemoglobina, o bien por oxidación a nitrito y nitrato, compuestos que se excretan en la orina; también está presente en el aire espirado, especialmente en pacientes con enfermedades pulmonares inflamatorias, como la bronquitis.
- El NO puede reaccionar de forma reversible con residuos de cisteína (p. ej., en globina o albúmina) para generar nitrosotioles estables; como consecuencia de ello, los eritrocitos pueden actuar como una fuente de NO regulada por O_2. El NO así liberado no es inactivado por el dominio hemo, al ser exportado con los residuos de cisteína en la proteína de intercambio de aniones de las membranas de los eritrocitos.

el pulmón escapan a la destrucción y pueden detectarse en el aire espirado. El NO espirado es mayor en pacientes con enfermedades pulmonares, bronquitis por ejemplo, y se usa como biomarcador de la inflamación de las vías respiratorias (capítulo 28). Por otro lado, el NO reacciona muy rápidamente con concentraciones, incluso muy bajas, de anión superóxido (O_2^-) para generar anión peroxinitrito ($ONOO^-$), que es responsable de parte de sus efectos tóxicos.

▼El hemo presenta una afinidad por el NO más de 10.000 veces mayor que por el oxígeno. En ausencia de oxígeno, el NO que se une al hemo es relativamente estable, mientras que en presencia de oxígeno el NO se convierte en nitrato y el hierro del hemo (Fe^{2+}) se oxida para formar metahemoglobina (Fe^{3+}).

El NO derivado del endotelio actúa localmente sobre el músculo liso vascular subyacente o sobre los monocitos y plaquetas adheridos. La lámina elástica interna de las pequeñas arterias es una capa de fibras elásticas situada entre el endotelio y el músculo liso que representa una barrera a la difusión. Está perforada por uniones mioendoteliales en las que contactan las células endoteliales y las de músculo liso, formando un pasillo por el que puede difundir el NO. Recientemente se ha descubierto que la hemoglobina α está concentrada en esas uniones y funciona como un semáforo en rojo/verde sensible al estado de oxidorreducción. Cuando el hierro del hemo se encuentra en el estado oxidado Fe^{3+} (metahemoglobina), el NO es capaz de difundir por el pasillo y al interior de la célula de músculo liso sobre la que actúa; sin embargo, cuando el hierro del hemo está en forma de Fe^{2+}, el NO se convierte rápidamente en nitrato y la vía de difusión se cierra eficazmente para él. La conversión de metahemoglobina en hemoglobina, que impide al NO atravesar la barrera, es realizada por la enzima citocromo b_5 reductasa 3 (también llamada metahemoglobina reductasa); la inhibición genética o farmacológica de esta enzima aumenta la bioactividad del NO en las pequeñas arterias (Straub et al., 2012).

Diferenciándose de la reacción de inactivación entre NO y hemo, un residuo de cisteína específico de la globina se combina reversiblemente con NO en condiciones fisiológicas. Se ha propuesto que la hemoglobina *S*-nitrosilada resultante actúa como transportador circulante de NO sensible al oxígeno, permitiendo que el NO sirva de hormona circulante. La albúmina también puede ser nitrosilada reversiblemente y tal vez funcione de un modo similar, al igual que el ión nitrito inorgánico: ciertamente, los alimentos ricos en nitrato inorgánico (reducido a nitrito *in vivo* por organismos anaerobios de la boca) tienen potencial para prevenir las enfermedades vasculares; véanse más adelante. Singel y Stamler (2005) presentan datos a favor de que el NO actúa a distancia en la circulación de los mamíferos; Schechter y Gladwyn (2003) ofrecen una visión más escéptica.

EFECTOS DEL ÓXIDO NÍTRICO

El óxido nítrico reacciona con diversos metales, tioles y especies de oxígeno, como consecuencia de lo cual se modifican proteínas, ADN y lípidos. Uno de sus efectos bioquímicos más destacados (v. capítulo 3) es la activación de la guanilato ciclasa soluble, un heterodímero del que existen dos isoenzimas distintas: en el tejido vascular y en el tejido nervioso. La guanilato ciclasa sintetiza el segundo mensajero GMPc. El NO activa esta enzima al combinarse con su grupo hemo y numerosos efectos fisiológicos de las concentraciones bajas de NO están mediados por GMPc. Estos efectos se evitan con inhibidores de la guanilato ciclasa (p. ej., 1H-[1,2,4]-oxadiazol-[4,3-α]-quinoxalina-1-ona, ODQ), los cuales constituyen una herramienta de investigación muy útil. El NO activa la guanilato ciclasa soluble en células intactas (neuronas y plaquetas) de manera muy rápida, y la activación se sigue de la desensibilización hasta llegar a un estado estacionario. Este efecto difiere de su acción en la enzima aislada, que es más lenta y mantenida. La guanilato ciclasa contiene otro sitio de regulación que no depende del NO. Este es activado por el **riociguat,** aprobado recientemente para el tratamiento de la hipertensión pulmonar (v. capítulo 22).

Los efectos del GMPc finalizan por acción de las enzimas fosfodiesterasas. El **sildenafilo** y el **tadalafilo** son inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo V que se emplean para tratar la disfunción eréctil, ya que potencian las acciones del NO en los cuerpos cavernosos del pene a través de este mecanismo (v. capítulo 35). De igual modo, el NO se combina con grupos hemo en otras proteínas biológicamente importantes, especialmente, citocromo *c* oxidasa, donde compite con el oxígeno e interviene en el control de la respiración celular (v. Erusalimsky y Moncada, 2007). Los efectos citotóxicos y citoprotectores de las concentraciones altas de NO se relacionan con sus características químicas de radical libre (v. capítulo 40). La tabla 20.1 recoge algunos efectos fisiológicos y patológicos del NO.

ASPECTOS BIOQUÍMICOS Y CELULARES

Los efectos farmacológicos del NO se han estudiado con NO gaseoso disuelto en una solución salina equilibrada. También se han empleado como sustitutos diversos donantes de NO, tales como el **nitroprusiato,** la *S-nitrosoacetilpenicilamina*

Tabla 20.1 Funciones propuestas para el óxido nítrico endógeno

Sistema	Función fisiológica	Función patológica	
		Exceso de síntesis	*Producción o acción inadecuada*
Cardiovascular			
Endotelio/músculo liso vascular	Control de la presión arterial y del flujo sanguíneo regional	Hipotensión (choque séptico)	Aterogenia, trombosis (p. ej., en hipercolesterolemia, diabetes mellitus)
Plaquetas	Limitación de adhesión/agregación	–	–
Defensa del huésped			
Macrófagos, neutrófilos, leucocitos	Defensa frente a virus, bacterias, hongos, protozoos, parásitos	–	–
Sistema nervioso			
Central	Neurotransmisión, potenciación a largo plazo; plasticidad (memoria, apetito, nocicepción)	Excitotoxicidad (capítulo 39) (p. ej., accidente cerebrovascular isquémico, enfermedad de Huntington, demencia en el sida)	–
Periférico	Neurotransmisión (p. ej., vaciamiento gástrico, erección del pene)	–	Estenosis pilórica hipertrófica, disfunción eréctil

(SNAP) o el *S-nitrosoglutatión* (SNOG), lo que es más cómodo, pero menos directo. Esto tiene ciertos peligros: por ejemplo, la vitamina C potencia la SNAP, pero inhibe las respuestas al NO auténtico.[5]

El NO puede activar la guanilato ciclasa en las mismas células que lo producen, lo que da lugar a efectos autocrinos, por ejemplo, en la función de barrera del endotelio. El NO también difunde desde su lugar de síntesis y activa la guanilato ciclasa en las células vecinas. El aumento resultante de GMPc afecta a la proteína cinasa G, fosfodiesterasas de nucleótidos cíclicos, canales iónicos y, posiblemente, otras proteínas. Se inhibe así la contracción del músculo liso inducida por $[Ca^{2+}]_i$ y la agregación plaquetaria producida por varios agonistas. El NO hiperpolariza también el músculo liso vascular, como consecuencia de la activación de los canales de potasio. El NO inhibe la adherencia y migración de monocitos, la adhesión y agregación de plaquetas y la proliferación del músculo liso y los fibroblastos. Estos efectos celulares probablemente explican la acción antiateroesclerótica del NO (v. capítulo 23).

Las cantidades elevadas de NO (liberadas después de la inducción de la NOS o por la estimulación excesiva de los receptores de NMDA en el cerebro) ejercen efectos tóxicos (bien directamente o mediante la formación de peroxinitrito). Contribuyen a la defensa del huésped, pero también a la destrucción neuronal que tiene lugar cuando existe una estimulación excesiva de los receptores de NMDA por el glutamato (v. capítulos 38 y 40). Paradójicamente, el NO también es citoprotector en algunas circunstancias (v. capítulo 40).

EFECTOS VASCULARES (v. también capítulo 22)

El mecanismo de la L-arginina/NO está activo de forma tónica en los vasos de resistencia, lo que reduce la resistencia vascular periférica y, por tanto, la presión arterial sistémica. Los ratones mutantes, que carecen de los genes que codifican la NOS3, son hipertensos, lo cual es compatible con un papel del NO en la regulación de la presión arterial. Además, el NO derivado de la NOS1 está implicado en el control del tono basal de los vasos de resistencia en el antebrazo humano y en lechos vasculares de músculo cardíaco humano (Seddon et al., 2008, 2009). El NO puede contribuir a la vasodilatación generalizada que aparece durante la gestación.

EFECTOS NEURONALES (v. también capítulo 12)

El NO es un neurotransmisor no noradrenérgico ni colinérgico (NANC) en gran parte de los tejidos (v. fig. 12.5) y es importante en las vías respiratorias superiores, el aparato digestivo y en el control de la erección del pene (capítulos 28, 30 y 35). Interviene en el control del desarrollo neuronal y en la plasticidad sináptica del SNC (capítulos 37 y 39). Los ratones portadores de una mutación que afecta al gen que codifica la NOS1 tienen el estómago excesivamente dilatado, de manera similar a lo que ocurre en la estenosis pilórica hipertrófica del ser humano (una alteración caracterizada por una hipertrofia pilórica que provoca una obstrucción del flujo gástrico, que aparece aproximadamente en uno de cada 150 lactantes varones y que se corrige quirúrgicamente). Los ratones carentes de NOS1 resisten una lesión isquémica provocada por la ligadura de la arteria cerebral media, pero son agresivos e hipersexuados (características que no resultan desventajosas, ¡al menos en el contexto de la selección natural!).

DEFENSA DEL HUÉSPED (v. capítulo 6)

Los efectos citotóxicos y citostáticos del NO participan en los mecanismos primitivos inespecíficos de la defensa del huésped frente a numerosos patógenos, como bacterias, hongos, protozoos y parásitos, y células tumorales. La importancia de este hecho se pone de manifiesto por la vulnerabilidad a *Leishmania major* que presentan los ratones que carecen de NOS2 (los ratones de tipo «natural» son sumamente resistentes). Los mecanismos por los que el NO destruye los patógenos invasores incluyen la nitrosilación de los ácidos nucleicos y la combinación con enzimas que contienen hemo, como las enzimas mitocondriales implicadas en la respiración celular.

[5]La vitamina C induce la liberación del NO a partir de la SNAP, pero acelera la degradación de esta molécula en solución, lo que podría explicar esta divergencia.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Acciones del óxido nítrico

- El óxido nítrico (NO) actúa:
  - Combinándose con el hemo en la guanilato ciclasa, lo que activa la enzima, aumenta el GMPc y, por tanto, disminuye la $[Ca^{2+}]_i$.
  - Combinándose con grupos hemo en otras proteínas (p. ej., citocromo *c* oxidasa).
  - Combinándose con anión superóxido para formar el anión peroxinitrito citotóxico.
  - Nitrosilando proteínas, lípidos y ácidos nucleicos.
- Los efectos del NO comprenden:
  - Vasodilatación; inhibición de la adhesión y la agregación plaquetaria y monocítica; inhibición de la proliferación del músculo liso; protección frente al ateroma.
  - Efectos sinápticos en el sistema nervioso central y periférico.
  - Defensa del huésped y efectos citotóxicos sobre microorganismos patógenos.
  - Citoprotección.

ASPECTOS TERAPÉUTICOS

ÓXIDO NÍTRICO

La inhalación de concentraciones elevadas de NO (tal y como ocurre cuando los cilindros de óxido nitroso, N_2O, para anestesia, se contaminaban accidentalmente) provoca un edema agudo de pulmón y metahemoglobinemia, pero las concentraciones menores de 50 ppm (partes por millón) no resultan tóxicas. El NO (5-300 ppm) inhibe la broncoconstricción (al menos en el cobaya), pero la principal acción de las bajas concentraciones de NO inhalado en el ser humano es la vasodilatación pulmonar. El NO inspirado actúa preferentemente en los alvéolos ventilados, por lo que podría ser útil terapéuticamente en el síndrome de dificultad respiratoria. Esta enfermedad presenta una elevada mortalidad y obedece a diversas causas (p. ej., infecciones). Se caracteriza por hipertensión arterial pulmonar aguda y por la aparición de «cortocircuitos» intrapulmonares (es decir, la sangre arterial pulmonar entra en la vena pulmonar sin pasar a través de los capilares que están en contacto con los alvéolos ventilados), que originan hipoxemia arterial. El NO inhalado dilata los vasos sanguíneos en los alvéolos ventilados (que están expuestos al gas inspirado) y, de esta manera, reduce los cortocircuitos. El NO se emplea en las unidades de cuidados intensivos para reducir la hipertensión pulmonar y mejorar el aporte de oxígeno en los pacientes con síndrome de dificultad respiratoria, pero no se sabe si mejora la supervivencia a largo plazo en estos pacientes graves.

DONANTES/PRECURSORES DEL ÓXIDO NÍTRICO

Los nitrovasodilatadores se han utilizado con fines terapéuticos durante más de un siglo. El mecanismo de acción común de estos fármacos es como una fuente de NO (capítulos 21 y 22). Existe interés en la posibilidad de que estos nitrovasodilatadores sean selectivos: por ejemplo, el **trinitrato de glicerilo** es más potente sobre el músculo liso vascular que sobre las plaquetas, mientras que el SNOG (v. anteriormente) inhibe selectivamente la agregación plaquetaria. Recientemente, se ha demostrado que el nitrato presente en la dieta (como, por ejemplo, en el zumo de remolacha) produce una disminución aguda de la presión arterial en paralelo a una elevación de la concentración plasmática de nitrito y mejora la función endotelial y plaquetaria. La interrupción de la conversión enterosalival de nitrato en nitrito evita la elevación del nivel plasmático de nitrito, bloquea la disminución de la presión arterial y anula el efecto de inhibición de la agregación plaquetaria (v. revisión de Lidder y Webb, 2013).

INHIBICIÓN DE LA SÍNTESIS DEL ÓXIDO NÍTRICO

▼Los fármacos pueden inhibir la síntesis o la acción del NO a través de diversos mecanismos. Ciertos análogos de arginina compiten con esta molécula por la NOS. Algunos de ellos, como la N^G-monometil-L-arginina (L-NMMA) y la N^G-nitro-L-arginina metiléster (L-NAME) han demostrado ser unas herramientas experimentales de gran utilidad. Uno de estos compuestos, ADMA, presenta una potencia semejante a la de L-NMMA. Está presente en el plasma de los seres humanos y se excreta en la orina. Su concentración plasmática está relacionada con la mortalidad por causas vasculares en pacientes sometidos a hemodiálisis debido a insuficiencia renal crónica y se incrementa en sujetos con hipercolesterolemia. Además de la excreción urinaria, la ADMA se transforma en una mezcla de citrulina y metilamina por acción de la *dimetilarginina dimetilamino hidrolasa* (DDAH), una enzima que aparece en dos isoformas, cada una de las cuales posee un residuo cisteína reactivo, controlado mediante nitrosilación. La inhibición de la DDAH por el NO provoca la inhibición por retroalimentación de la vía de la L-arginina/NO al permitir la acumulación citoplásmica de ADMA. A la inversa, la activación de la DDAH podría favorecer esta vía (fig. 20.4).

La infusión de L-NMMA en la arteria braquial provoca vasoconstricción (fig. 20.5), mediante la inhibición de la síntesis basal de NO en el brazo infundido, probablemente por inhibición de la NOS1 (Seddon et al., 2008), sin que se modifique la presión arterial ni surjan otros efectos sistémicos, mientras que la L-NMMA intravenosa aumenta la presión arterial y causa vasoconstricción en los vasos de resistencia renales, mesentéricos, cerebrales y del músculo estriado.

Existe un gran interés terapéutico por los inhibidores selectivos de las diferentes isoenzimas de la NOS. Se han descrito inhibidores selectivos de la iNOS respecto a las dos formas constitutivas (p. ej., *N*-iminoetil-L-lisina) que podrían utilizarse en el tratamiento de enfermedades, bien inflamatorias o de otro tipo, en las que esté implicada la NOS2 (como el asma). El 7-nitroindazol inhibe selectivamente la NOS1, siendo su mecanismo de selectividad incierto. La *S*-metil-L-tiocitrulina es un inhibidor potente y selectivo de la NOS1 humana

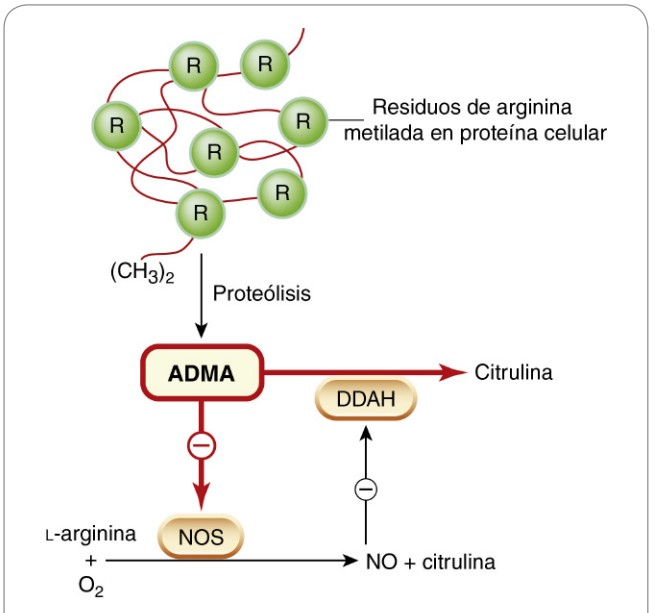


Fig. 20.4 Control de la síntesis de NO por la dimetilarginina asimétrica (ADMA). DDAH, dimetilarginina dimetilamino hidrolasa; NO, óxido nítrico; NOS, sintasa de óxido nítrico.

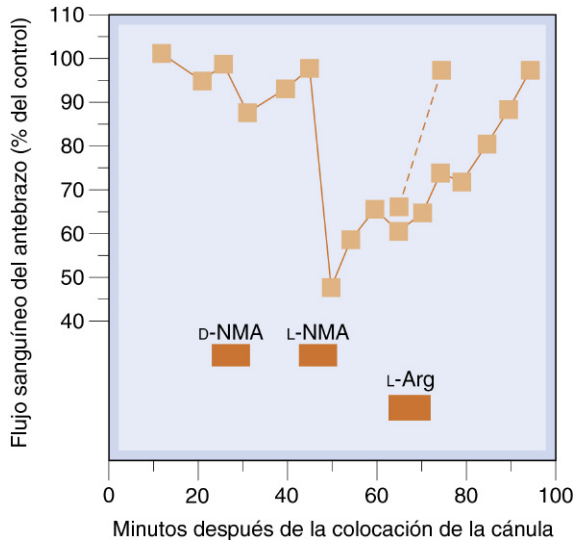


Fig. 20.5 El flujo sanguíneo basal en el antebrazo de un ser humano se ve afectado por la biosíntesis del óxido nítrico (NO). El flujo sanguíneo basal se expresa como un porcentaje del flujo en el brazo de control no canulado (que no varía). La infusión en la arteria braquial del D-isómero del análogo de arginina N^G-monometil-L-arginina (D-NMA) no tuvo efecto, mientras que el L-isómero (L-NMA) provocó vasoconstricción. La L-arginina (L-Arg) acelera la recuperación después de dicha vasoconstricción (línea discontinua). *(Tomado de Vallance P, Bhagat K, MacAllister R et al. 1989 Lancet ii, 997-1000.)*

Inhibición de la vía de L-arginina/óxido nítrico

- Los glucocorticoides inhiben la biosíntesis de NOS2.
- Los análogos sintéticos de arginina y citrulina (p. ej., **L-NMMA, L-NAME;** v. texto) compiten con la arginina y son herramientas experimentales muy útiles. Uno de los inhibidores selectivos de isoformas es la **S-metil-L-tiocitrulina** (selectiva para la NOS1).
- La dimetilarginina asimétrica (ADMA) es un inhibidor endógeno de la NOS.

(Furfine et al., 1994) que ha aportado recientemente nuevas evidencias de la importancia de la NOS1 en el control del tono de los vasos de resistencia humanos *in vivo* (Seddon et al., 2008, 2009).

POTENCIACIÓN O SUSTITUCIÓN DEL ÓXIDO NÍTRICO

Se están investigando diferentes maneras por las que se podría potenciar la vía de la L-arginina/NO. Algunas de ellas se basan en fármacos ya existentes que han demostrado utilidad en otros contextos. La esperanza (ya que aún no se ha demostrado) es que, mediante la potenciación del NO, se puedan prevenir la ateroesclerosis o sus complicaciones trombóticas o ejercer otros efectos beneficiosos atribuidos al NO. Las posibilidades engloban:

- Donantes selectivos de NO como tratamiento de «reposición» (v. cuadro clínico, más adelante) o para proteger frente a aspectos indeseables de la acción de otro fármaco (p. ej., **naproxcinod;** capítulo 26).
- Suplementos dietéticos de L-arginina o nitrato inorgánico (v. cuadro clínico, más adelante).
- Antioxidantes (para reducir la formación de anión superóxido y, por tanto, estabilizar el NO; capítulo 22).
- Fármacos que restablecen la función endotelial en pacientes con factores de riesgo metabólico de vasculopatía (p. ej., inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, estatinas, insulina, estrógenos; v. capítulos 22, 23, 31 y 35).
- Agonistas de los receptores β_2-adrenérgicos y fármacos relacionados (p. ej., **nebivolol,** un antagonista β_1-adrenérgico que se metaboliza a un metabolito activo que activa la vía L-arginina/NO).
- Inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo V (p. ej., **sildenafilo;** v. cuadro clínico, más adelante y capítulo 35).

SITUACIONES CLÍNICAS EN QUE PUEDE INTERVENIR EL ÓXIDO NÍTRICO

La amplia distribución de las enzimas NOS y las diversas acciones del NO sugieren que las alteraciones en la vía L-arginina/NO podrían intervenir en diversos trastornos clínicos. Una mayor o menor síntesis podría tener una función en algunas enfermedades, de lo cual existen numerosas hipótesis. Aunque resulta difícil obtener pruebas científicas, se ha intentado mediante aproximaciones indirectas, tales como:

- Análisis de nitrato o GMPc en orina: estos estudios se ven alterados, respectivamente, por el nitrato ingerido en la dieta y por la guanilato ciclasa unida a la membrana (que es estimulado por los péptidos natriuréticos; v. capítulo 21).
- Un método perfeccionado consiste en administrar [^{15}N]-arginina y medir mediante espectrometría de masas el enriquecimiento del ^{15}N con respecto al [^{14}N]-nitrato, que abunda de forma natural en la orina.
- Medir la concentración de NO en el aire exhalado.
- Medir los efectos de los inhibidores de la NOS (p. ej., L-NMMA).
- Comparar las respuestas a los agonistas dependientes del endotelio (p. ej., **acetilcolina**) y a los agonistas independientes del endotelio (p. ej., **nitroprusiato**).
- Medir las respuestas a un flujo sanguíneo aumentado («dilatación provocada por el flujo»), que está mediado en gran parte por el NO.
- Estudiar el aspecto histoquímico y las respuestas farmacológicas *in vitro* de los tejidos obtenidos en intervenciones (p. ej., cirugía de las arterias coronarias).

Todos estos métodos presentan limitaciones y el tema está lejos de quedar resuelto. Sin embargo, parece claro que la vía de L-arginina/NO tiene, probablemente, un papel en la patogenia de varias enfermedades importantes, lo que abre el camino a nuevos abordajes terapéuticos. En la tabla 20.1 se resumen algunas funciones patológicas del exceso o el defecto de síntesis de NO. Solo nos referiremos brevemente a estas situaciones clínicas y advertimos al lector de que no todas estas excitantes posibilidades están preparadas para superar la prueba que supone el paso del tiempo.

La *septicemia* puede provocar una insuficiencia multiorgánica. Mientras que el NO beneficia la defensa del huésped al destruir microorganismos invasores, la síntesis excesiva de NO puede desencadenar una hipotensión peligrosa. Sin embargo, resulta decepcionante el hecho de que la L-NMMA empeorara la supervivencia en un ensayo clínico controlado.

En pacientes con *cirrosis hepática* puede aparecer una endotoxemia crónica de bajo grado. La vasodilatación sistémica es típica en estos pacientes. La excreción urinaria de GMPc está aumentada y la vasodilatación puede ser una consecuencia

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

El óxido nítrico en la fisiopatología

- El óxido nítrico (NO) se sintetiza en condiciones fisiológicas y patológicas.
- Tanto el exceso como la disminución de la producción de NO pueden contribuir a la aparición de procesos patológicos.
- Se ha descrito una hiperproducción de NO neuronal en lactantes con estenosis pilórica hipertrófica. La síntesis de NO en el endotelio está reducida en los pacientes con hipercolesterolemia y otros factores de riesgo de ateroesclerosis; esto puede contribuir a la aterogenia.
- La hiperproducción de NO puede ser importante en las enfermedades neurodegenerativas (v. capítulo 40) y en el choque séptico (capítulo 22).

de la inducción de la NOS que conduce a un aumento de la síntesis de NO.

El estrés nitrosativo y la nitrosilación de proteínas en el epitelio de las vías respiratorias puede contribuir a la resistencia a los glucocorticoides en el *asma,* así como a su ineficacia en la *enfermedad pulmonar obstructiva crónica* (v. capítulo 28).

La biosíntesis de NO está reducida en los pacientes con *hipercolesterolemia* y algunos otros trastornos que predisponen a la vasculopatía ateromatosa, como el tabaquismo y la diabetes mellitus. En la hipercolesterolemia, se observa una menor liberación de NO en los lechos vasculares coronario y del antebrazo, la cual se puede corregir disminuyendo el colesterol plasmático (con una estatina; v. capítulo 24) o mediante la complementación dietética con L-arginina.

En el tejido de los cuerpos cavernosos del pene aparece una disfunción endotelial en los pacientes diabéticos con *disfunción eréctil,* tal y como queda demostrado por una respuesta atenuada de relajación a la acetilcolina, a pesar de mantenerse conservada la respuesta al nitroprusiato (fig. 20.6). Las respuestas vasoconstrictoras a la L-NMMA intraarterial están reducidas en los vasos del antebrazo en los diabéticos insulinodependientes, especialmente en los pacientes con cantidades mínimas de albúmina en la orina («microalbuminuria»: indicio precoz de disfunción endotelial glomerular).

Se cree que la incapacidad para aumentar la biosíntesis de NO endógeno durante el embarazo contribuye a la *eclampsia.* Este es un trastorno hipertensivo causante de muchas muertes maternas y en el que no aparece la vasodilatación normal que se observa en las embarazadas sanas.

Una activación excesiva de los receptores de NMDA aumenta la síntesis de NO, lo que contribuye a diversas formas de lesión neurológica (v. capítulo 40).

La NOS1 está ausente en el tejido pilórico de lactantes con estenosis pilórica hipertrófica idiopática.

En el cuadro clínico se resumen las aplicaciones clínicas establecidas de los fármacos que influyen en el sistema L-arginina/NO.

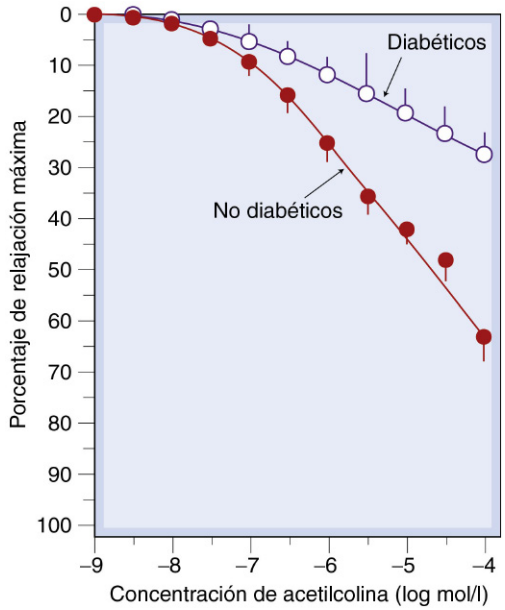


Fig. 20.6 Deterioro de la relajación mediada por el endotelio del músculo liso del pene en hombres diabéticos con disfunción eréctil. Respuestas promedio (±DE) de relajación inducida por acetilcolina en el tejido de los cuerpos cavernosos (obtenido en el momento de realizar implantes quirúrgicos para tratar la impotencia) de 16 hombres diabéticos y 22 no diabéticos. *(Tomado de Saenz de Tejada I, Carson MP, de las Morenas A et al. 1989 N Engl J Med 320, 1025-1030.)*

El óxido nítrico en la terapéutica

- Los donantes de óxido nítrico (NO) (p. ej., **nitroprusiato** y nitrovasodilatadores orgánicos) están ya bien arraigados (v. capítulos 21 y 22).
- Los inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo V (p. ej., **sildenafilo, tadalafilo**) potencian la acción del NO. Se utilizan para tratar la disfunción eréctil (capítulo 35).
- Se están investigando otros posibles usos (p. ej., hipertensión pulmonar, estasis gástrica).
- El NO inhalado se emplea en el síndrome de dificultad respiratoria del adulto y el neonato.
- Se está investigando la inhibición de la biosíntesis del NO en trastornos donde hay una hiperproducción de NO (p. ej., inflamación y trastornos neurodegenerativos). Paradójicamente, la **L-NMMA** incrementa la mortalidad en una de estas situaciones (septicemia).

MEDIADORES RELACIONADOS

Al óxido nítrico (NO), ascendido de contaminante a «molécula del año»,[6] se le unieron de un modo igualmente implausible el monóxido de carbono (CO), gas de los tubos de escape potencialmente mortal, y el sulfuro de hidrógeno (H_2S), también formados en tejidos de mamíferos. Hay similitudes llamativas entre estos tres gases, así como algunas diferencias. Los tres son moléculas lábiles altamente difusibles que se eliminan rápidamente del organismo: NO en forma de nitrito y nitrato en la orina, así como NO en el aire espirado (v. anteriormente); CO en el aire espirado; H_2S como tiosulfato, sulfito y sulfato en orina (fig. 20.7), además del aire espirado. Los tres gases reaccionan con la hemoglobina y todos ellos afectan a los procesos energéticos celulares a través de sus acciones sobre la citocromo *c* oxidasa. Comparten efectos vasodilatadores (aunque la exposición crónica al CO causa vasoconstricción) y todos tienen efectos antiinflamatorios y citoprotectores en concentraciones bajas, pero causan daño celular en concentraciones más altas.

[6]En 1992, por la American Association for the Advancement of Science.

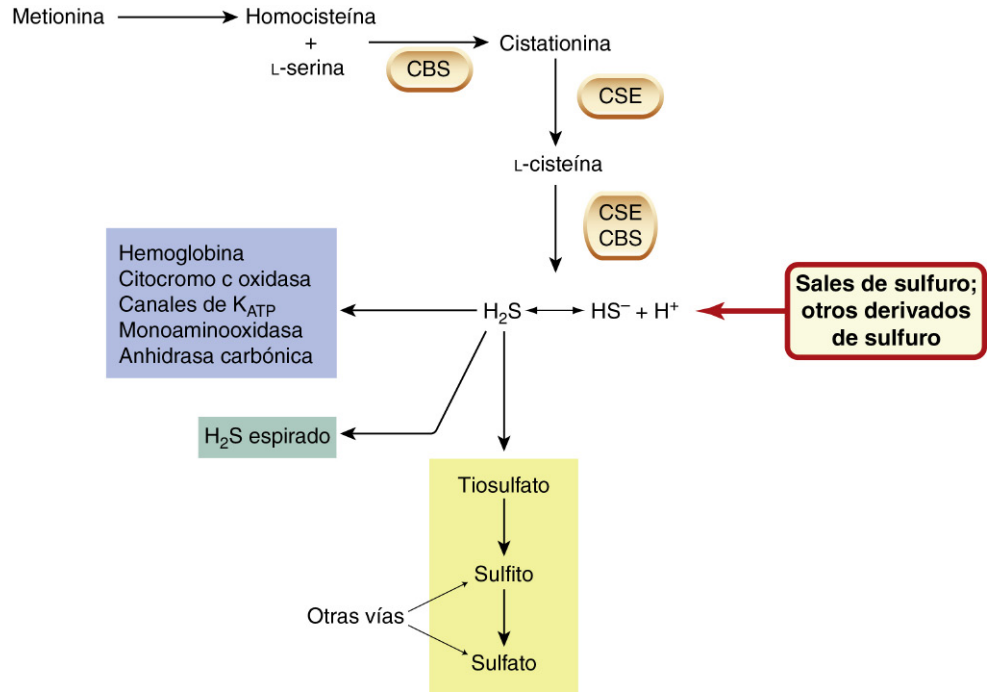


Fig. 20.7 Síntesis, sitios de acción y destino del H_2S. La figura muestra la biosíntesis endógena a partir de aminoácidos con azufre (metionina, cisteína) mediante las acciones de las enzimas reguladas metionina cistationina γ-liasa (CSE) y cistationina β-sintasa (CBS); los donantes de H_2S farmacológicos (cuadro enmarcado en rojo) pueden administrarse exógenamente. La mayor parte del H_2S probablemente sea excretada por el riñón en forma de sulfato (cuadro amarillo). Parte se elimina con el aire espirado (cuadro verde). El cuadro azul contiene algunas dianas moleculares del H_2S. *(Adaptado con autorización de Ritter JM 2010 Human pharmacology of hydrogen sulfide: putative gaseous mediator. Br J Clin Pharmacol 69, 573-575.)*

MONÓXIDO DE CARBONO (CO)

▼El CO se sintetiza junto con la biliverdina por las formas inducible y/o constitutiva de la hemooxigenasa, y ha sido considerado una molécula de señalización en el sistema cardiovascular y nervioso central (especialmente en las vías olfativas), y en el control de las funciones respiratoria, digestiva, endocrina y reproductora (v. Wu y Wang, 2005). Hay datos que muestran que la vasodilatación cerebral inducida por prostanoides está mediada por el CO, y que el CO también interacciona con el NO para modular el tono vascular cerebral (Leffler et al., 2011). Aún no existen compuestos terapéuticos que actúen por esta vía, pero sigue mereciendo la pena explorarla.

SULFURO DE HIDRÓGENO (H_2S)

▼Todo lo que han sabido generaciones de estudiantes del H_2S es que a él se debe el temible olor a huevos podridos, y la propuesta de que también se trata de un mediador gaseoso fue recibida con cierto escepticismo. Su toxicología comprende acciones sobre enzimas como la monoaminooxidasa y la anhidrasa carbónica, pero trabajos más recientes han demostrado una farmacología diversa compatible con funciones de molécula de transmisión de señales en condiciones fisiológicas.

El H_2S endógeno es generado a partir de L-cisteína por la cistationina γ-liasa (también conocida como cistationasa o CSE) y la cistationina β-sintasa (CBS). En el encéfalo de mamíferos hay grandes cantidades de CBS (especialmente en el hipocampo y las células de Purkinje del cerebelo), mientras que la actividad de CSE es máxima en el hígado, el riñón y la capa media de los vasos sanguíneos. Estas enzimas están sometidas a un control regulador (p. ej., por lipopolisacáridos y el TNF-α) y su expresión se altera en enfermedades inducidas experimentalmente (incluidas la pancreatitis y la diabetes mellitus). Hasta ahora, los inhibidores farmacológicos de la síntesis de H_2S solo tienen una potencia y especificidad discretas, y han mostrado ser poco útiles para dilucidar las funciones fisiológicas del gas. Los distintos análisis de H_2S en líquidos biológicos sobrestiman exageradamente las concentraciones reales. Es posible que la excreción de tiosulfato (v. fig. 20.7) sea un método analítico mejor que el sulfuro plasmático para calcular el recambio global de H_2S; el sulfito y el sulfato (en el que se convierte el tiosulfato) tampoco resultan satisfactorios, ya que su producción a partir de otras fuentes de azufre inunda la contribución del H_2S.

Efectos farmacológicos y potencial terapéutico. El H_2S posee potentes efectos farmacológicos en el sistema cardiovascular, como vasorrelajación secundaria a la activación de los canales de K_{ATP} del músculo liso vascular (v. capítulo 4) en modelos de inflamación y en el sistema nervioso central. Los efectos endocrinos comprenden inhibición de la secreción de insulina estimulada por glucosa; es posible que sus acciones sobre los canales de K_{ATP} también sean importantes en este sistema (v. capítulo 31). Uno de los efectos más llamativos del H_2S es inducir un estado de animación suspendida, descrito por primera vez en gusanos nematodos, pero después en roedores también, junto con hipotermia. Posteriormente se ha identificado un gran grupo de efectos citotóxicos (concentración alta) y citoprotectores (concentración baja) del H_2S y donantes de H_2S en una amplia variedad de tipos celulares de muchos tejidos distintos (revisado por Szabo, 2007). Estos hallazgos constituyeron los cimientos de los estudios sobre los efectos de donantes de H_2S en modelos animales de enfermedades tan diversas como la vasoconstricción pulmonar, la cardiopatía isquémica, la fibrosis pulmonar y el accidente cerebrovascular. Los resultados han sido lo suficientemente alentadores como para fundamentar el estudio en seres humanos de sustancias donantes de H_2S. Se están investigando varios compuestos liberadores de sulfuro derivados del **diclofenaco** (capítulo 26) o de la **mesalacina** (capítulo 30), así como el sulfuro sódico inorgánico, como posibles fármacos terapéuticos. Este es otro caso de «manténgase atento a las novedades».

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA Y LECTURAS RECOMENDADAS

Aspectos bioquímicos

Derbyshire, E.R., Marletta, M.A., 2012. Structure and regulation of soluble guanylate cyclase. Ann. Rev. Biochem. 81, 533-559. (*Summarises sGC structure and regulation*)

Furfine, E.S., Harmon, M.F., Paith, J.E., et al., 1994. Potent and selective inhibition of human nitric oxide synthases: selective inhibition of neuronal nitric oxide synthase by *S*-methyl-L-thiocitrulline and *S*-ethyl-L-thiocitrulline. J. Biol. Chem. 269, 26677-26683.

Hill, B.G., Dranka, B.P., Shannon, M., et al., 2010. What part of NO don't you understand? Some answers to the cardinal questions in nitric oxide biology. J. Biol. Chem. 285, 19699-19704. (*Biochemistry of NO in a biological context*)

Kim-Shapiro, D.B., Schechter, A.N., Gladwin, M.T., 2006. Unraveling the reactions of nitric oxide, nitrite, and hemoglobin in physiology and therapeutics. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 26, 697-705. (*Reviews evidence that nitrite anion may be the main intravascular NO storage molecule; cf. Singel & Stamler, 2005*)

Matsubara, M., Hayashi, N., Jing, T., Titani, K., 2003. Regulation of endothelial nitric oxide synthase by protein kinase C. J. Biochem. 133, 773-781. (*Protein kinase C inhibits NOS3 activity by altering the affinity of calmodulin for the enzyme*)

Pawloski, J.R., Hess, D.T., Stamler, J.S., 2001. Export by red cells of nitric oxide bioactivity. Nature 409, 622-626. (*Movement of NO from red blood cells via anion exchange protein AE1; see also editorial by Gross, S.S., 577-578*)

Ribiero, J.M.C., Hazzard, J.M.H., Nussenzveig, R.H., et al., 1993. Reversible binding of nitric oxide by a salivary haem protein from a blood sucking insect. Science 260, 539-541. (*Action at a distance*)

Schechter, A.N., Gladwyn, M.T., 2003. Hemoglobin and the paracrine and endocrine functions of nitric oxide. N. Engl. J. Med. 348, 1483-1485. (*See also dissenting correspondence in N. Engl. J. Med. 394, 402-406*)

Shaul, P.W., 2002. Regulation of endothelial nitric oxide synthase: location, location, location. Annu. Rev. Physiol. 64, 749-774.

Singel, D.J., Stamler, J.S., 2005. Chemical physiology of blood flow regulation by red blood cells: the role of nitric oxide and *S*-nitrosohemoglobin. Annu. Rev. Physiol. 67, 99-145.

Xu, W.M., Charles, I.G., Moncada, S., 2005. Nitric oxide: orchestrating hypoxia regulation through mitochondrial respiration and the endoplasmic reticulum stress response. Cell Res. 15, 63-65.

Aspectos fisiológicos

Coggins, M.P., Bloch, K.D., 2007. Nitric oxide in the pulmonary vasculature. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 27, 1877-1885.

Diesen, D.L., Hess, D.T., Stamler, J.S., 2008. Hypoxic vasodilation by red blood cells evidence for an *S*-nitrosothiol-based signal. Circ. Res. 103, 545-553. (*Results suggesting that an* S*-nitrosothiol originating from RBCs mediates hypoxic vasodilatation by RBCs*)

Erusalimsky, J.D., Moncada, S., 2007. Nitric oxide and mitochondrial signalling from physiology to pathophysiology. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 27, 2524-2531. (*Reviews the evidence that binding of NO to cytochrome* c *oxidase elicits intracellular signalling events*)

Furchgott, R.F., Zawadzki, J.V., 1980. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature 288, 373-376. (*Classic*)

Garthwaite, J., 2008. Concepts of neural nitric oxide-mediated transmission. Eur. J. Neurosci. 27, 2783-2802. (*Diverse ways in which NO receptor activation initiates changes in neuronal excitability and synaptic strength by acting at pre- and/or postsynaptic locations*)

Nelson, R.J., Demas, G.E., Huang, P.L., et al., 1995. Behavioural abnormalities in male mice lacking neuronal nitric oxide synthase. Nature 378, 383-386. ('*A large increase in aggressive behaviour and excess, inappropriate sexual behaviour in nNOS knockout mice*')

Seddon, M.D., Chowienczyk, P.J., Brett, S.E., et al., 2008. Neuronal nitric oxide synthase regulates basal microvascular tone in humans *in vivo*. Circulation 117, 1991-1996. (*Paradigm shift? - very possibly; see next reference*)

Seddon, M., Melikian, N., Dworakowski, R., et al., 2009. Effects of neuronal nitric oxide synthase on human coronary artery diameter and blood flow *in vivo*. Circulation 119, 2656-2662. (*Local nNOS-derived NO regulates basal blood flow in the human coronary vascular bed, whereas substance P-stimulated vasodilatation is NOS3 mediated*)

Straub, A.C., Lohman, A.W., Billaud, M., et al., 2012. Endothelial cell expression of haemoglobin α regulates nitric oxide signalling. Nature 491, 473-477. (*See also accompanying editorial Gladwyn, M.T., Kim-Shapiro, D.B., 2012. Nitric oxide caught in traffic. Nature 491, 344-345*)

Toda, N., Okamura, T., 2003. The pharmacology of nitric oxide in the peripheral nervous system of blood vessels. Pharmacol. Rev. 55, 271-324.

Vallance, P., Leiper, J., 2004. Cardiovascular biology of the asymmetric dimethylarginine:dimethylarginine dimethylaminohydrolase pathway. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 24, 1023-1030.

Victor, V.M., Núñez, C., D'Ocón, P., et al., 2009. Regulation of oxygen distribution in tissues by endothelial nitric oxide. Circ. Res. 104, 1178-1183. (*Endogenously released endothelial NO inhibits cytochrome* c *oxidase and can modulate tissue* O_2 *consumption and regulates* O_2 *distribution to the surrounding tissues*)

Aspectos patológicos

Ricciardolo, F.L.M., Sterk, P.J., Gaston, B., et al., 2004. Nitric oxide in health and disease of the respiratory system. Physiol. Rev. 84, 731-765.

Aspectos clínicos y terapéuticos

Griffiths, M.J.D., Evans, T.W., 2005. Drug therapy: inhaled nitric oxide therapy in adults. N. Engl. J. Med. 353, 2683-2695. (*Concludes that, on the available evidence, inhaled NO is not effective in patients with acute lung injury, but that it may be useful as a short-term measure in acute hypoxia ± pulmonary hypertension*)

Lidder, S., Webb, A.J., 2013. Vascular effects of dietary nitrate (as found in green leafy vegetables and beetroot) via the nitrate-nitrite-nitric oxide pathway. Br. J. Clin. Pharmacol. 75, 677-696.

Malmström, R.E., Törnberg, D.C., Settergren, G., et al., 2003. Endogenous nitric oxide release by vasoactive drugs monitored in exhaled air. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 168, 114-120. (*In humans, acetylcholine evokes a dose-dependent increase of NO in exhaled air; NO release by vasoactive agonists can be measured online in the exhaled air of pigs and humans*)

Miller, M.R., Megson, I.L., 2007. Review - Recent developments in nitric oxide donor drugs. Br. J. Pharmacol. 151, 305-321. (*Explores some of the more promising recent advances in NO donor drug development and challenges associated with NO as a therapeutic agent*)

Pawloski, J.R., Hess, D.T., Stamler, J.S., 2005. Impaired vasodilation by red blood cells in sickle cell disease. Proc. Natl Acad. Sci. U.S.A. 102, 2531-2536. (*Sickle red cells are deficient in membrane* S*-nitrosothiol and impaired in their ability to mediate hypoxic vasodilation; the magnitudes of these impairments correlate with the clinical severity of disease*)

Monóxido de carbono como posible mediador

Leffler, C.W., Parfenova, H., Jaggar, J.H., 2011. Carbon monoxide as an endogenous vascular modulator. Am. J. Physiol. 301, H1-H11.

Wu, L., Wang, R., 2005. Carbon monoxide: endogenous production, physiological functions and pharmacological applications. Pharmacol. Rev. 57, 585-630.

Sulfuro de hidrógeno como posible mediador

Li, L., Moore, P.K., 2008. Putative biological roles of hydrogen sulfide in health and disease: a breath of not so fresh air? Trends Pharmacol. Sci. 29, 84-90.

Reiffenstein, R.J., Hulbert, W.C., Roth, S.H., 1992. Toxicology of hydrogen sulfide. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 32, 109-134.

Szabo, C., 2007. Hydrogen sulphide and its therapeutic potential. Nat. Rev. Drug Discov. 6, 917-935.

21 Corazón

RESUMEN

En este capítulo se presenta una perspectiva general de la fisiología cardíaca en términos de la electrofisiología, la contracción, el consumo de oxígeno y la irrigación coronaria, el control por el sistema nervioso autónomo y la producción de péptidos natriuréticos, como base para el conocimiento de los efectos de los fármacos sobre el corazón y su importancia en el tratamiento de las cardiopatías. Nos concentramos en aquellos que actúan directamente sobre el corazón, es decir, los antiarrítmicos, los fármacos que incrementan la fuerza de la contracción cardíaca (en especial, la digoxina); también se consideran los fármacos antianginosos. Las cardiopatías más comunes se deben a ateromas de las arterias coronarias y trombosis en placas ateromatosas rotas; los compuestos que se utilizan para tratar y prevenir estos trastornos se abordan en los capítulos 23 y 24. La insuficiencia cardíaca se trata principalmente con fármacos que actúan de forma indirecta en el corazón mediante acciones sobre el músculo liso vascular, descritos en el capítulo 22, con diuréticos (capítulo 29) y con β-bloqueantes (capítulo 14).

INTRODUCCIÓN

En este capítulo se abordan los efectos de los fármacos que actúan sobre el corazón, divididos en tres grandes apartados:

1. Frecuencia y ritmo.
2. Contracción miocárdica.
3. Metabolismo y flujo sanguíneo.

Las acciones de los fármacos sobre estos aspectos de la función cardíaca no son, por supuesto, independientes entre sí. Por ejemplo, si un fármaco actúa sobre las propiedades eléctricas de la membrana de las células del miocardio, es probable que influya tanto en el ritmo cardíaco como en la contracción miocárdica. Del mismo modo, un fármaco que actúe sobre la contracción modificará también inevitablemente el metabolismo y el flujo sanguíneo. No obstante, desde el punto de vista terapéutico, esta división en tres clases representa distintos objetivos clínicos relacionados con el tratamiento, respectivamente, de arritmias cardíacas, insuficiencia cardíaca e insuficiencia coronaria (como la que se produce en la angina de pecho o el infarto de miocardio).

FISIOLOGÍA DE LA FUNCIÓN CARDÍACA

FRECUENCIA Y RITMO CARDÍACOS

Las cavidades del corazón se contraen normalmente de una manera coordinada, bombeando eficazmente la sangre en una dirección determinada por las válvulas. La contracción es coordinada por un sistema de conducción especializado. El *ritmo sinusal* normal es inducido por impulsos de marcapasos generados en el nódulo sinusal o sinoauricular (SA) y su conducción sucesiva a través de aurículas, nódulo auriculoventricular (AV), haz de His, fibras de Purkinje y ventrículos. Las células cardíacas deben su excitabilidad eléctrica a canales de la membrana plasmática sensibles al voltaje y selectivos para diversos iones, como Na^+, K^+ y Ca^{2+}; la estructura y función de estos canales se describen en el capítulo 4. Las principales características electrofisiológicas que diferencian al músculo cardíaco de otros tejidos excitables son:

- Actividad marcapasos.
- La ausencia de una corriente rápida de Na^+ en los nódulos SA y AV, donde la corriente lenta de entrada de Ca^{2+} es la responsable del inicio del potencial de acción.
- Potencial de acción («meseta») y período refractario prolongados.
- La entrada de Ca^{2+} durante la meseta.

Por tanto, varias de las peculiaridades del ritmo cardíaco tienen que ver con las corrientes de Ca^{2+}. El corazón contiene canales de calcio *intracelulares* (es decir, los receptores de rianodina y los canales de calcio activados por trifosfato de inositol descritos en el capítulo 4 e importantes para la contracción miocárdica) y canales de calcio de la membrana plasmática dependientes del voltaje, que son importantes para controlar la frecuencia y el ritmo cardíacos. El principal tipo de canal de calcio dependiente de voltaje en el miocardio adulto es el de tipo L, que también es importante en el músculo liso vascular; los canales de tipo L son importantes en las regiones especializadas en la conducción, además de en el miocardio funcionante.

La figura 21.1A muestra el potencial de acción idealizado de una célula muscular cardíaca, que se divide en cinco fases: 0 (despolarización rápida), 1 (repolarización parcial), 2 (meseta), 3 (repolarización) y 4 (marcapasos).

▼ Los mecanismos iónicos responsables de estas fases pueden resumirse como sigue.

La *fase 0, despolarización rápida,* se produce cuando el potencial de membrana alcanza un umbral de disparo (en torno a –60 mV), a partir del cual la corriente de entrada de Na^+, a través de los canales de sodio dependientes de voltaje, se hace lo bastante intensa como para originar una despolarización regenerativa («todo o nada»). Este mecanismo es idéntico al responsable de la generación de potenciales de acción en las neuronas (v. capítulo 4). La activación de los canales de sodio por la despolarización de la membrana es transitoria y estos se cierran de nuevo (inactivación) si la membrana permanece despolarizada durante más de algunos milisegundos. Por tanto, se encuentran cerrados durante la meseta del potencial de acción y no pueden iniciar un nuevo potencial de acción hasta que se repolariza la membrana.

La *fase 1, repolarización parcial,* tiene lugar cuando la corriente de Na^+ comienza a inactivarse. Puede producirse también una corriente transitoria de salida sensible al voltaje.

La *fase 2,* la *meseta,* se debe a una corriente de entrada de Ca^{2+}. Los canales de calcio muestran un patrón de activación e inactivación en función del voltaje cualitativamente similar al de los canales de sodio, pero con una evolución temporal mucho más lenta. La meseta se ve favorecida por una propiedad especial de la membrana de las células musculares cardíacas, conocida como *sistema de rectificación de entrada,* que significa que la conductancia para el K^+ disminuye cuando la membrana está despolarizada. Debido a ello, hay poca tendencia a que la corriente de salida de K^+ restablezca el potencial de reposo de la membrana durante la meseta, con lo que basta una corriente de entrada de Ca^{2+} relativamente pequeña para mantener la meseta. Una corriente de sodio persistente (I_{Nap}) también contribuye a la meseta, es un importante factor implicado en las arritmias isquémicas y constituye, asimismo, una diana farmacológica (v. más adelante).

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

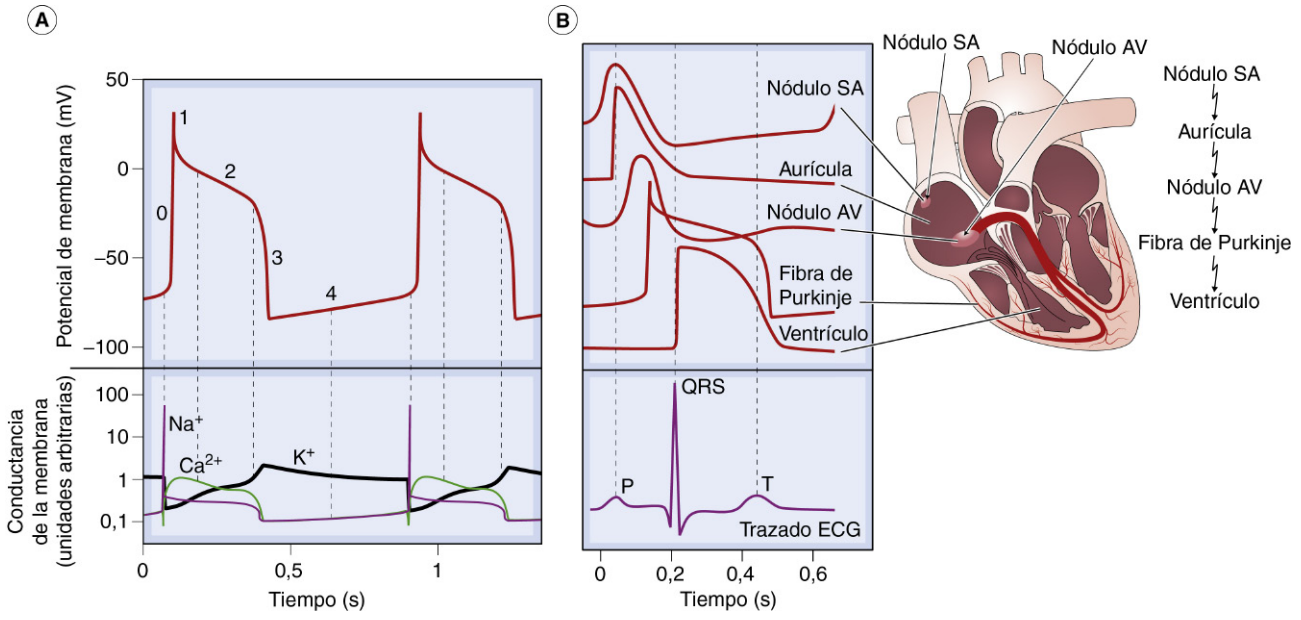


Fig. 21.1 Potencial de acción cardíaco. [**A**] Fases del potencial de acción: 0, despolarización rápida; 1, repolarización parcial; 2, meseta; 3, repolarización; 4, despolarización marcapasos. La imagen inferior muestra los cambios acompañantes de la conductancia de la membrana para Na^+, K^+ y Ca^{2+}. [**B**] Conducción eléctrica a través del corazón, con el trazado electrocardiográfico (ECG) correspondiente. Obsérvese que la demora más prolongada tiene lugar en el nódulo auriculoventricular (AV), donde el potencial de acción adquiere una típica forma ondulada. SA, sinoauricular.

La *fase 3, repolarización,* aparece cuando la corriente de Ca^{2+} se va inactivando y se activa la corriente de rectificación tardía de salida de K^+ (análoga, aunque mucho más lenta, a la corriente de K^+ que causa la repolarización de las fibras nerviosas; capítulo 4. Esto se ve potenciado por otra corriente de K^+, activada por las elevadas concentraciones intracelulares de Ca^{2+}, $[Ca^{2+}]_i$, durante la meseta, y a veces por otras corrientes de K^+, entre ellas una a través de canales activados por acetilcolina (v. más adelante) y otra activada por el ácido araquidónico liberado en algunas situaciones patológicas, como el infarto de miocardio.

La *fase 4, potencial de marcapasos,* se caracteriza por una despolarización progresiva durante la diástole. Normalmente, solo se observa actividad marcapasos en el tejido nodal y de conducción. El potencial de marcapasos surge por la combinación de un aumento de las corrientes de entrada y una disminución de las corrientes de salida durante la diástole. Suele ser más rápido en el nódulo SA, que, por ello, actúa como marcapasos para todo el corazón. Las células del nódulo SA presentan una mayor conductancia basal para el Na^+ que los miocitos auriculares o ventriculares, lo que provoca una mayor corriente basal de entrada de fondo. Además, la inactivación de canales de calcio dependientes del voltaje va desapareciendo durante la diástole, lo que da lugar a la entrada progresiva de Ca^{2+} al final de dicha fase. La activación de los canales de calcio de tipo T durante el final de la diástole contribuye igualmente a la actividad marcapasos del nódulo SA. El potencial de membrana negativo presente al comienzo de la diástole también activa un canal de cationes permeable a Na^+ y K^+, lo que origina otra corriente de entrada denominada I_f.[1] La **ivabradina,** un inhibidor de esta corriente, ralentiza la frecuencia cardíaca y se utiliza con fines terapéuticos (v. más adelante).

Intervienen también diversas corrientes de salida dependientes del voltaje y el tiempo: la corriente de K^+ rectificadora tardía (I_K), que se activa durante el potencial de acción, se desactiva con el potencial negativo de membrana del comienzo de la diástole. La corriente de la bomba de Na^+/K^+ electrogénica también contribuye a la corriente de salida durante el potencial de marcapasos.

La figura 21.1B muestra la configuración del potencial de acción en diferentes partes del corazón. La fase 0 falta en las regiones nodales, donde la velocidad de conducción es baja (~5 cm/s), a diferencia de otras regiones como las fibras de Purkinje (velocidad de conducción ~200 cm/s), que propagan el potencial de acción rápidamente a los ventrículos. Las regiones que carecen de una corriente de entrada rápida presentan un período refractario mucho más prolongado que las de conducción rápida. Esto se debe a que la recuperación de la corriente de entrada lenta, después de su inactivación durante el potencial de acción, tarda un tiempo considerable (algunos cientos de milisegundos) y el período refractario dura más que el potencial de acción. En las fibras de conducción rápida, la recuperación de la corriente de Na^+ después de su inactivación es rápida, de modo que la célula vuelve a ser excitable tan rápidamente como se repolariza.

El patrón ordenado del ritmo sinusal puede ser alterado por cardiopatías o por la acción de fármacos u hormonas circulantes; una aplicación terapéuticamente útil de los fármacos consiste en usarlos para restablecer el ritmo cardíaco normal cuando está alterado. La causa más frecuente de arritmias es la cardiopatía isquémica, y muchas muertes por infartos de miocardio son consecuencia de una *fibrilación ventricular* más que de un fallo intrínseco en la contractilidad. La fibrilación es un estado en el que las cavidades del corazón dejan de contraerse de forma coordinada, porque el ritmo es reemplazado por una actividad eléctrica desordenada, induciendo rápidas contracciones descoordinadas en los ventrículos o las aurículas, que no son suficientes para vaciarlas y mantener el gasto adecuado.

TRASTORNOS DEL RITMO CARDÍACO

Clínicamente, las arritmias se clasifican según:

- El lugar de origen de la alteración: auricular, de la unión AV o ventricular.
- La frecuencia esté aumentada *(taquicardia)* o disminuida *(bradicardia).*

Pueden provocar palpitaciones (percepción del latido cardíaco) o síntomas de hipoperfusión cerebral (sensación de

[1]«f» de «*funny*», divertido, ya que es poco frecuente que los canales de cationes sean activados por la hiperpolarización; ¡los electrofisiólogos del corazón son famosos por su peculiar sentido del humor!

desvanecimiento o pérdida de consciencia). Su diagnóstico se basa en el electrocardiograma (ECG) de superficie, y los detalles quedan fuera de los objetivos de este texto (v. Opie y Gersh, 2013). Los tipos más frecuentes de taquiarritmias son la *fibrilación auricular* (FA), en la cual el latido cardíaco es totalmente irregular, y la *taquicardia supraventricular* (TSV), en la que el latido es rápido pero regular. Las extrasístoles ocasionales (tanto ventriculares como supraventriculares) son frecuentes. Las taquiarritmias ventriculares mantenidas son mucho menos habituales, pero mucho más graves: incluyen la *taquicardia ventricular* y la *fibrilación ventricular;* en esta última, la actividad eléctrica de los ventrículos es completamente caótica y errática y se detiene el gasto cardíaco. Entre las bradiarritmias figuran diversos tipos de *bloqueo cardíaco* (p. ej., en los nódulos AV o SA) y el cese completo de la actividad eléctrica *(asistolia)*. A menudo, no es fácil determinar cuál de los mecanismos expuestos a continuación es el responsable. Sin embargo, estos mecanismos proporcionan un punto de partida útil para comprender cómo actúan los antiarrítmicos. Los trastornos del ritmo cardíaco obedecen a cuatro fenómenos básicos:

1. Posdespolarización tardía.
2. Fenómenos de reentrada.
3. Actividad de marcapasos ectópico.
4. Bloqueo cardíaco.

La principal causa de posdespolarización tardía es el aumento anormal de $[Ca^{2+}]_i$, que desencadena una corriente de entrada y, por tanto, una serie de potenciales de acción anormales (fig. 21.2). La posdespolarización se debe a una corriente neta de entrada, conocida como corriente de entrada transitoria. Un aumento de la $[Ca^{2+}]_i$ activa el intercambio de Na^+/Ca^{2+}. Este mecanismo expulsa un Ca^{2+} e introduce tres cationes Na^+ en la célula, lo que da lugar a la entrada neta de una carga positiva y, por tanto, a la despolarización de la membrana. La $[Ca^{2+}]$ elevada también contribuye a la despolarización abriendo canales catiónicos no selectivos en la membrana plasmática. En consecuencia, la hipercalcemia (que hace aumentar la entrada de Ca^{2+}) favorece la posdespolarización. La hipopotasemia influye también en la repolarización a través de un efecto sobre el control de los canales de potasio de rectificación retardada. Numerosos fármacos, entre los que se cuentan aquellos cuyos principales efectos se ejercen sobre otros órganos, retrasan la repolarización cardíaca por unión a los canales del potasio o a otros canales cardíacos, o bien influyendo en la concentración de electrólitos (Roden, 2004). La repolarización tardía, manifestada por la prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma, incrementa la entrada de Ca^{2+} durante el potencial de acción prolongado y conduce a una posdespolarización, que entraña riesgo de arritmias ventriculares peligrosas. La prolongación de QT supone un motivo de preocupación durante el desarrollo de nuevos fármacos (v. «Fármacos de clase III», más adelante, y v. capítulo 57).

Normalmente, el potencial de acción cardíaco se detiene tras activar a los ventrículos, debido a que está rodeado por tejido refractario, recién atravesado por el propio impulso. Se denomina *reentrada* (fig. 21.3) a una situación en la que el impulso logra volver a excitar regiones del miocardio después de finalizar el período refractario, lo que puede dar lugar a la circulación continua de potenciales de acción. Puede deberse a anomalías anatómicas o, con mayor frecuencia, a lesiones del miocardio. La reentrada es el mecanismo básico de numerosos tipos de arritmias, y su patrón depende de la localización del circuito de reentrada: aurículas, ventrículos o tejido nodal. Un simple anillo de tejido puede originar un ritmo de reentrada cuando existe un bloqueo de conducción transitorio o unidireccional. Por lo general, un impulso originado en cualquier punto del anillo se propaga en ambas direcciones y desaparece al encontrarse los dos impulsos, pero si una zona dañada provoca un bloqueo transitorio o unidireccional (de modo que un impulso se bloquea, pero el segundo puede pasar), entonces puede producirse una circulación continua del impulso (v. fig. 21.3). Esto se conoce como *movimiento circular* y se demostró experimentalmente por primera vez en anillos de tejido de medusa hace muchos años.

Aunque el marcapasos fisiológico se sitúa en el nódulo SA, otros tejidos cardíacos pueden ejercer la actividad de marcapasos. Esto representa un mecanismo de seguridad por si fallase el nódulo SA, pero también puede originar taquiarritmias. La actividad de marcapasos ectópico se favorece por la actividad simpática y la despolarización parcial que pueden aparecer durante la isquemia. Las catecolaminas, al actuar sobre los receptores adrenérgicos β_1 (v. más adelante), incrementan la velocidad de despolarización durante la fase 4 y pueden hacer que ciertas zonas del corazón, que normalmente se encuentran en reposo, generen un ritmo espontáneo. Varias taquiarritmias (p. ej., fibrilación auricular paroxística) pueden ser inducidas por

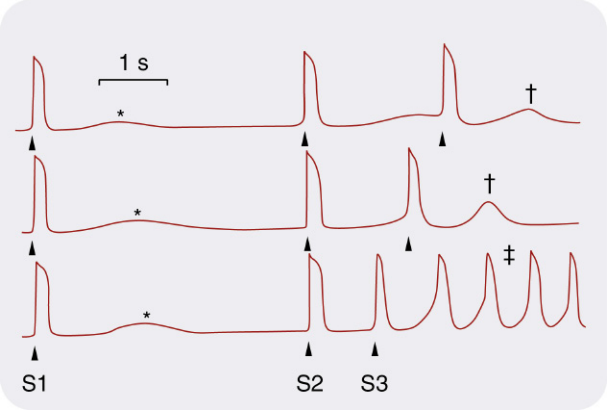


Fig. 21.2 Posdespolarización en el músculo cardíaco registrada en presencia de noradrenalina en un seno coronario de perro. El primer estímulo (S1) provoca un potencial de acción seguido de una pequeña posdespolarización. Al disminuir el intervalo S2-S3, la posdespolarización se hace más amplia (†), hasta que desencadena un tren indefinido de potenciales de acción (‡). *(Adaptado de Wit AL, Cranefield PF. 1977 Circ Res 41, 435.)*

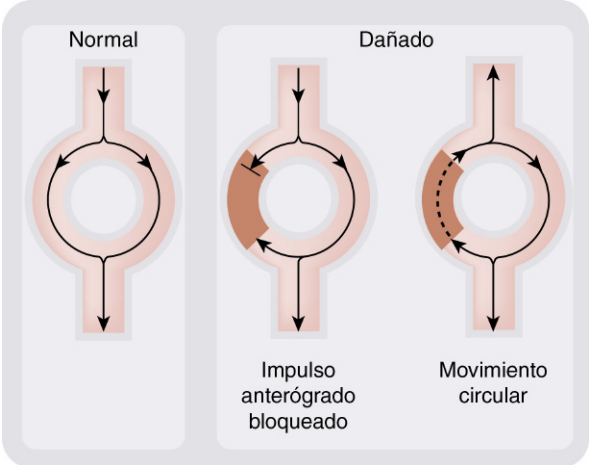


Fig. 21.3 Generación de un ritmo reentrante por una zona dañada de miocardio. La zona dañada (marrón) conduce solo en una dirección. Esto trastorna el patrón normal de conducción y permite la circulación continua del impulso.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

circunstancias asociadas a un aumento de la actividad simpática. El dolor (p. ej., durante un infarto de miocardio) incrementa las descargas simpáticas y libera adrenalina de la glándula suprarrenal. La despolarización parcial originada por la lesión isquémica también favorece la actividad de marcapasos anómalos.

El *bloqueo cardíaco* es consecuencia de una fibrosis o de una lesión isquémica del sistema de conducción (generalmente del nódulo AV). En el bloqueo cardíaco completo, las aurículas y los ventrículos laten por separado, estos últimos a una frecuencia más lenta determinada por el marcapasos que se haga cargo del ritmo en la región distal al bloqueo. El fallo completo de la conducción AV provoca breves períodos de inconsciencia (crisis de Stokes-Adams) y se trata mediante la implantación de un marcapasos artificial.

Arritmias cardíacas

- Las arritmias aparecen debido a:
  - Posdespolarización tardía, que desencadena latidos ectópicos.
  - Reentrada, causada por un bloqueo parcial de la conducción.
  - Actividad de marcapasos ectópico.
  - **Bloqueo cardíaco.**
- La posdespolarización tardía se debe a una corriente de entrada asociada a un aumento anormal del Ca^{2+} intracelular.
- La reentrada se facilita cuando ciertas partes del miocardio están despolarizadas como resultado de la enfermedad.
- La actividad de marcapasos ectópico está favorecida por la actividad simpática.
- El bloqueo cardíaco se debe a una anomalía en el sistema de conducción ventricular, especialmente en el nódulo auriculoventricular.
- Clínicamente, las arritmias se clasifican:
  - Según su lugar de origen (supraventriculares o ventriculares).
  - **Según la frecuencia cardíaca esté aumentada o disminuida (taquicardias o bradicardias).**

CONTRACCIÓN CARDÍACA

El gasto cardíaco es el producto de la frecuencia cardíaca por el volumen sistólico medio del ventrículo izquierdo (es decir, el volumen de sangre impulsado por el corazón con cada latido). La frecuencia cardíaca es controlada por el sistema nervioso autónomo (v. capítulos 13 y 14, y más adelante). El volumen sistólico depende de una serie de factores, algunos intrínsecos del corazón y otros de tipo hemodinámico, extrínsecos. Los factores intrínsecos regulan la contractilidad miocárdica a través de la $[Ca^{2+}]_i$ y el ATP, y son sensibles a diversos fármacos y entidades patológicas. Los factores circulatorios extrínsecos comprenden el estado de contracción de arterias y venas, así como el volumen y la viscosidad de la sangre, que determinan en conjunto la carga del corazón (precarga y poscarga; v. más adelante). Los fármacos que actúan sobre estos factores circulatorios son de una importancia fundamental en el tratamiento de los pacientes con insuficiencia cardíaca. Estos fármacos se estudian en el capítulo 22.

CONTRACTILIDAD MIOCÁRDICA Y VIABILIDAD

La maquinaria contráctil de las células miocárdicas es básicamente idéntica a la del músculo voluntario (v. capítulo 4). Se basa en la unión de Ca^{2+} a troponina C; esto modifica la conformación del complejo troponina y permite la formación de puentes cruzados entre miosina y actina, lo que inicia la contracción. El **levosimendán** (un fármaco usado en la insuficiencia cardíaca descompensada aguda; capítulo 22) aumenta la fuerza de la contracción cardíaca tras unirse a la troponina C y hacerla más sensible a la acción del Ca^{2+}.

▼ Muchos efectos de los fármacos sobre la contractilidad cardíaca pueden explicarse por sus acciones sobre la $[Ca^{2+}]_i$, a través de sus efectos sobre canales de calcio sensibles al voltaje de la membrana plasmática o del retículo sarcoplásmico, o sobre la bomba de Na^+/K^+ (v. más adelante). Otros factores que influyen en la fuerza de contracción son la disponibilidad de oxígeno y de una fuente de energía metabólica, como los ácidos grasos libres. No se conoce completamente el mecanismo del *aturdimiento* miocárdico –disfunción contráctil que persiste tras la isquemia y la reperfusión a pesar del restablecimiento del flujo sanguíneo y la ausencia de necrosis cardíaca–, pero puede ser clínicamente importante. Lo contrario se conoce como *preacondicionamiento isquémico,* que consiste en una mayor capacidad para resistir la isquemia tras episodios isquémicos previos. Esta situación potencialmente beneficiosa también podría ser clínicamente importante. Hay indicios de que está mediado por *adenosina* (v. capítulo 16), que se acumula al irse agotando el ATP. La adenosina exógena ofrece una protección similar a la causada por el preacondicionamiento isquémico y el bloqueo de los receptores de adenosina impide el efecto protector del preacondicionamiento (v. Gross y Auchampach, 2007). Existe un gran interés por el desarrollo de estrategias para reducir al mínimo los daños ocasionados por la isquemia, pero conservando al máximo el preacondicionamiento.

CURVAS DE FUNCIÓN VENTRICULAR E INSUFICIENCIA CARDÍACA

La fuerza de la contracción cardíaca está determinada en parte por su contractilidad intrínseca (que, como se describe anteriormente, depende de la $[Ca^{2+}]_i$ y la disponibilidad de ATP) y también por factores hemodinámicos extrínsecos que influyen en el volumen telediastólico y, por tanto, en la longitud de las fibras musculares en reposo. El volumen telediastólico depende de la presión telediastólica y su efecto sobre el trabajo sistólico queda expresado por la ley de Frank-Starling del corazón, que refleja una propiedad intrínseca del sistema contráctil. La ley de Frank-Starling puede representarse en forma de una curva de función ventricular (fig. 21.4). El área delimitada por la curva de presión-volumen durante el ciclo cardíaco mide el trabajo sistólico ventricular. Se puede calcular aproximadamente multiplicando el volumen sistólico por la presión arterial media. Tal como demostró Starling, ciertos factores extrínsecos al corazón influyen en su rendimiento de varias formas, siendo especialmente importantes dos patrones de respuesta al aumento de la carga:

1. El aumento de la presión de llenado cardíaco *(precarga),* ya sea por un incremento del volumen sanguíneo o por venoconstricción, eleva el volumen telediastólico ventricular. Esto aumenta el volumen sistólico y, por tanto, el gasto cardíaco y la presión arterial media. También se incrementan el trabajo cardíaco y el consumo cardíaco de oxígeno.
2. La vasoconstricción en vasos de resistencia aumenta la *poscarga*. El volumen telediastólico y, por tanto, el trabajo sistólico no se modifican inicialmente, pero el incremento de la resistencia vascular, frente a un trabajo sistólico constante, provoca una disminución del volumen sistólico y, una elevación del volumen telediastólico. Esto, a su vez, aumenta el trabajo sistólico, hasta que se alcanza un estado de equilibrio con un volumen telediastólico aumentado y el mismo gasto cardíaco previo. Como sucede con el incremento de la precarga, el trabajo cardíaco y el consumo cardíaco de oxígeno también aumentan.

La presión de llenado ventricular normal es de solo unos pocos centímetros de agua en la porción de mayor pendiente de la curva de función ventricular, y por ello se puede lograr un gran

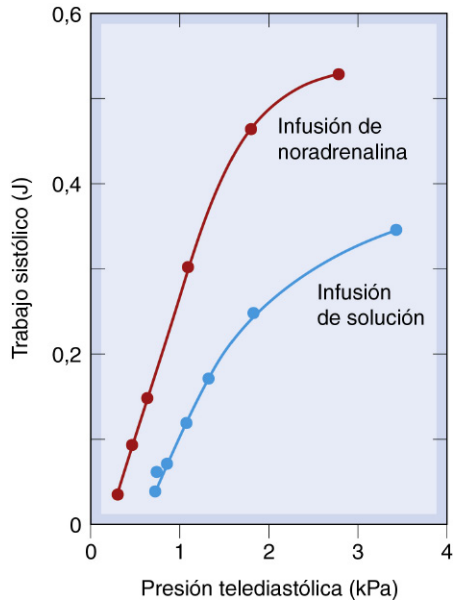


Fig. 21.4 Curvas de función ventricular en el perro. La infusión de solución salina fisiológica aumenta el volumen sanguíneo y, por tanto, la presión telediastólica. Esto incrementa el trabajo cardíaco (control «extrínseco») al aumentar la fuerza de contracción del corazón. Esta relación se denomina curva de Starling. La noradrenalina ejerce una acción directa sobre el corazón (control «intrínseco») y aumenta la pendiente de la curva de Starling. *(Modificado de Sarnoff SJ et al. 1960 Circ Res 8, 1108.)*

aumento del trabajo sistólico con un pequeño incremento de la presión de llenado. El mecanismo de Starling interviene poco en la regulación del gasto cardíaco en sujetos sanos (p. ej., al hacer ejercicio), debido a que las variaciones de contractilidad, principalmente como consecuencia de cambios de la actividad simpática, proporcionan la regulación necesaria sin aumento alguno de la presión de llenado ventricular (v. fig. 21.4). Por el contrario, el corazón desnervado de los pacientes con un trasplante cardíaco depende del mecanismo de Starling para incrementar el gasto cardíaco durante el ejercicio.

En la insuficiencia cardíaca, el gasto cardíaco es insuficiente para cubrir las necesidades del organismo, al principio solo cuando se incrementan durante el ejercicio físico, pero conforme evoluciona la enfermedad, también cuando el sujeto se encuentra en reposo. Tiene muchas causas, entre las que destaca la cardiopatía isquémica. En los pacientes con insuficiencia cardíaca (v. capítulo 22), el corazón puede ser incapaz de enviar a los tejidos toda la sangre que requieren, aunque su contractilidad esté aumentada por la actividad simpática. En estas condiciones, la función ventricular basal (es decir, en reposo) está muy disminuida y su reserva es insuficiente, es decir, la contractilidad extra que puede lograrse mediante la actividad simpática no basta para mantener el gasto cardíaco durante el ejercicio sin que se produzca una elevación notable de la presión venosa central (v. fig. 21.4). Una consecuencia importante de la insuficiencia cardíaca es el edema en los tejidos periféricos (que provoca hinchazón de las piernas) y los pulmones (que origina disnea). Los edemas se deben al aumento de la presión venosa central y a la retención de Na^+ (v. capítulo 22).

CONSUMO MIOCÁRDICO DE OXÍGENO Y FLUJO SANGUÍNEO CORONARIO

En relación con sus elevadas necesidades metabólicas, el corazón es uno de los tejidos peor irrigados del organismo.

Contracción miocárdica

- Los factores que la controlan son:
  - Contractilidad miocárdica intrínseca.
  - **Factores circulatorios extrínsecos.**
- La contractilidad depende fundamentalmente del control del Ca^{2+} intracelular y, por tanto, de:
  - Entrada de Ca^{2+} a través de la membrana celular.
  - **Almacenamiento de Ca^{2+} en el retículo sarcoplásmico.**
- Los principales factores que controlan la entrada de Ca^{2+} son:
  - Actividad de los canales de calcio regulados por el voltaje.
  - **Na^+ intracelular, que condiciona el intercambio Ca^{2+}/Na^+.**
- Las catecolaminas, los glucósidos cardíacos y otros fármacos y mediadores actúan sobre estos factores.
- El control extrínseco de la contracción cardíaca se produce a través de la dependencia del trabajo sistólico del volumen telediastólico, expresada por la ley de Frank-Starling.
- El trabajo cardíaco se afecta independientemente por la poscarga (es decir, resistencias periféricas y distensibilidad arterial) y la precarga (es decir, la presión venosa central).

El flujo coronario está, en circunstancias normales, estrechamente relacionado con el consumo miocárdico de oxígeno y ambos varían hasta en 10 veces entre las situaciones de reposo y ejercicio máximo. La mayoría de los fármacos que influyen en el metabolismo cardíaco lo hacen indirectamente, modificando la irrigación coronaria (aunque se ha postulado que la **trimetacidina,** empleada en ciertos países europeos, mejora el aprovechamiento miocárdico de la glucosa por inhibición del metabolismo de los ácidos grasos).

FACTORES FISIOLÓGICOS

Los principales factores fisiológicos que regulan el flujo coronario son:

- Factores físicos.
- Control vascular por metabolitos.
- Control nervioso y humoral.

Factores físicos

Durante la sístole, la presión ejercida por el miocardio sobre los vasos que lo atraviesan iguala o supera a la presión de perfusión y, por ello, el flujo coronario solo circula durante la diástole. La diástole se acorta más que la sístole durante la taquicardia, reduciendo el tiempo disponible para la perfusión miocárdica. Durante la diástole, la presión de perfusión efectiva es igual a la diferencia entre las presiones aórtica y ventricular (fig. 21.5). Si disminuye la presión aórtica diastólica o aumenta la presión ventricular diastólica, desciende la presión de perfusión y también lo hace (a no ser que otros mecanismos de control puedan compensarlo) el flujo sanguíneo coronario. La estenosis de la válvula aórtica produce ambos efectos y, a menudo, origina dolor torácico isquémico (angina) incluso en ausencia de coronariopatía.

Control vascular por metabolitos/mediadores

El control vascular por metabolitos es el mecanismo más importante de regulación del flujo coronario. La disminución de la presión parcial de oxígeno (P_{O_2}) da lugar a una notable vasodilatación de los vasos coronarios *in situ,* pero apenas ejerce este efecto en tiras aisladas de arteria coronaria. Esto indica que es

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

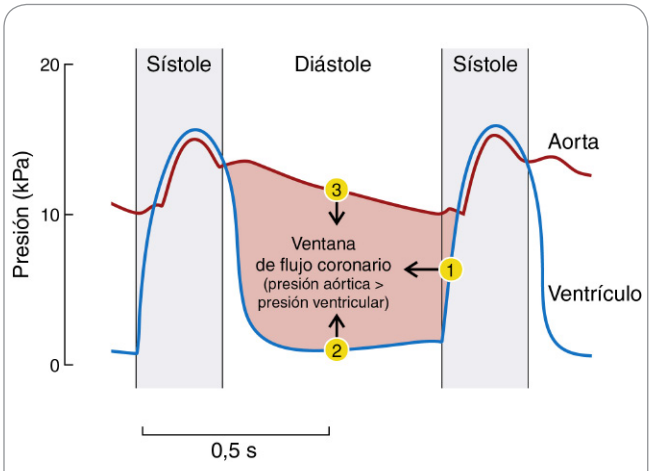


Fig. 21.5 Factores mecánicos que influyen en el flujo sanguíneo coronario. La «ventana» del flujo coronario puede estar restringida por: 1) acortamiento de la diástole, cuando aumenta la frecuencia cardíaca; 2) aumento de la presión telediastólica ventricular, y 3) disminución de la presión aórtica diastólica.

una modificación de los metabolitos producidos por las células miocárdicas, y no la variación de la P_{O_2} por sí sola, lo que controla el estado de los vasos coronarios; el candidato a metabolito dilatador más aceptado es la *adenosina* (v. capítulo 16).

Control nervioso y humoral

Los vasos coronarios poseen una densa inervación simpática, pero los nervios simpáticos (al igual que las catecolaminas circulantes) solo ejercen un pequeño efecto directo sobre la circulación coronaria. Los vasos coronarios más grandes cuentan con receptores adrenérgicos α como mediadores de la vasoconstricción, mientras que los vasos más pequeños poseen receptores adrenérgicos β_2 de efecto dilatador. Los vasos coronarios están inervados también por nervios purinérgicos, peptidérgicos y nitrérgicos, y el flujo sanguíneo coronario basal, en pacientes con arterias coronarias normales desde el punto de vista angiográfico, se ve reducido aproximadamente en un tercio por la inhibición selectiva de la NOS1 (Seddon et al., 2009). En cualquier caso, las respuestas vasculares coronarias ante la actividad mecánica y metabólica durante el ejercicio o en el curso de episodios patológicos son de mayor entidad y eclipsan los efectos neuronales y endocrinos.

Flujo coronario, isquemia e infarto

- El corazón presenta un menor riego sanguíneo en relación con su consumo de oxígeno que la mayoría de los órganos.
- El flujo coronario se encuentra controlado fundamentalmente por:
  - Factores físicos, incluida la presión transmural durante la sístole.
  - **Metabolitos vasodilatadores.**
- La inervación autónoma es menos importante.
- La isquemia coronaria se debe generalmente a ateroesclerosis y produce dolor anginoso. La isquemia brusca suele obedecer a trombosis y puede provocar un infarto cardíaco.
- A veces, la angina es consecuencia de un espasmo coronario (angina variante).
- La isquemia produce una sobrecarga celular de Ca^{2+} y puede ser la responsable de:
  - Muerte celular.
  - **Arritmias.**

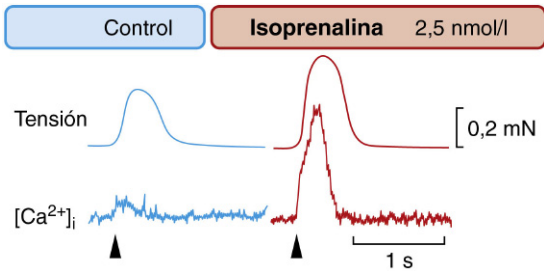


Fig. 21.6 Incremento transitorio del calcio en músculo cardíaco de rana. Se inyectó aecuorina, indicador fosforescente de Ca^{2+}, a un grupo de células, lo que posibilita el control óptico de la $[Ca^{2+}]_i$. La isoprenalina provoca un importante incremento de la tensión y la elevación transitoria de la $[Ca^{2+}]_i$ debidos a un estímulo eléctrico (▲). *(Tomado de Allen DG, Blinks JR 1978 Nature 273, 509.)*

CONTROL AUTÓNOMO DEL CORAZÓN

Los sistemas simpático y parasimpático ejercen un efecto tónico sobre el corazón en reposo (v. capítulos 12-14) e influyen en todos los aspectos de la función cardíaca descritos anteriormente, como la velocidad y el ritmo, la contracción miocárdica y el metabolismo y la irrigación miocárdicas.

SISTEMA SIMPÁTICO

Los principales efectos de la actividad simpática sobre el corazón son:

- Aumenta la fuerza de contracción (efecto *inótropo* positivo; fig. 21.6).
- Eleva la frecuencia cardíaca (efecto *cronótropo* positivo; fig. 21.7).
- Incrementa la *automaticidad*.
- Repolarización y *restauración de la función* tras la despolarización cardíaca generalizada.
- Disminución de la *eficiencia* cardíaca (es decir, el consumo de oxígeno aumenta más que el trabajo cardíaco).
- Hipertrofia cardíaca (que parece estar mediada directamente por estimulación de los receptores adrenérgicos α y β, más que por cambios hemodinámicos).

▼Todas estas acciones se deben, principalmente, a la activación de los receptores adrenérgicos β_1. Es probable que todos los efectos β_1 de las catecolaminas sobre el corazón, aunque complejos, se produzcan por activación de la adenilato ciclasa, con el consiguiente aumento del AMPc intracelular (v. capítulo 3). El AMPc activa la proteína cinasa A, que fosforila puntos de las subunidades α_1 de los canales de calcio. Esto incrementa la probabilidad de que los canales se abran, lo que aumenta la entrada de Ca^{2+} y, por tanto, la fuerza de la contracción cardíaca (v. fig. 21.6). La activación de los receptores adrenérgicos β_1 también aumenta la sensibilidad de la maquinaria contráctil al Ca^{2+}, posiblemente al fosforilar la troponina C; además, facilita la captación de Ca^{2+} por el retículo sarcoplásmico, lo que eleva la cantidad de Ca^{2+} disponible para ser liberado por el potencial de acción. El resultado neto de la acción de las catecolaminas consiste en elevar y aumentar la pendiente de la curva de función ventricular (v. fig. 21.4). El incremento de la frecuencia cardíaca se debe al aumento de la pendiente del potencial de marcapasos (v. figs. 21.1 y 21.7A), el cual es debido a un desplazamiento en la dependencia del voltaje de las conductancias responsables de las corrientes de marcapasos, que se activan y alcanzan antes del umbral de descarga. El aumento de la entrada de Ca^{2+} también incrementa la automaticidad, debido al efecto de la $[Ca^{2+}]_i$ sobre la corriente transitoria de entrada, lo que puede dar lugar a un tren de potenciales de acción tras un único estímulo (v. fig. 21.2).

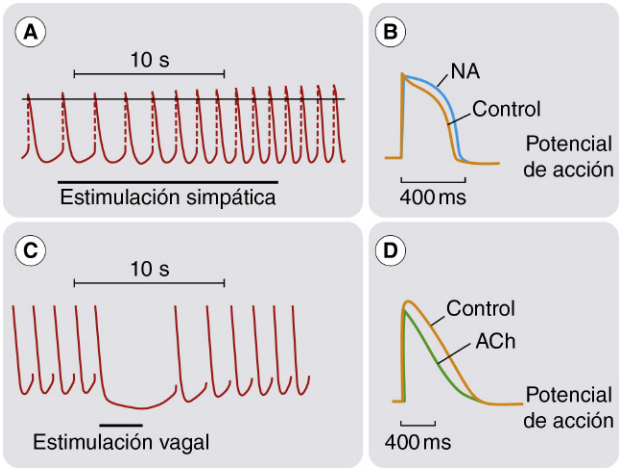


Fig. 21.7 Regulación autónoma del latido cardíaco. [**A**] y [**B**] Efectos de la estimulación simpática y de noradrenalina (NA). [**C**] y [**D**] Efectos de la estimulación parasimpática y de acetilcolina (ACh). La estimulación simpática, [**A**], aumenta la pendiente del potencial de marcapasos y la frecuencia cardíaca, mientras que la estimulación parasimpática, [**C**], anula el potencial de marcapasos, hiperpolariza la membrana y paraliza transitoriamente el corazón (seno venoso de rana). La NA, [**B**], prolonga el potencial de acción, mientras que la ACh, [**D**], lo acorta (aurícula de rana). *([A] y [C], tomado de Hutter OF, Trautwein W 1956 J Gen Physiol 39, 715; [B], tomado de Reuter H 1974 J Physiol 242, 429; [D], tomado de Giles WR, Noble SJ 1976 J Physiol 261, 103.)*

La activación de los receptores adrenérgicos β_1 repolariza el miocardio dañado o hipóxico mediante la estimulación de la bomba de Na^+/K^+. Esto puede restaurar la función si ha habido asistolia tras el infarto de miocardio, por lo que la **adrenalina** es uno de los fármacos más importantes durante la parada cardíaca.

La reducción de la eficiencia cardíaca por las catecolaminas es importante, ya que significa que las necesidades de oxígeno del miocardio aumentan aunque no se modifique el trabajo cardíaco. Esto limita la utilización de agonistas β, como la adrenalina y la **dobutamina** en el choque circulatorio (capítulo 22). El infarto de miocardio produce una activación simpática (fig. 21.8) que tiene el efecto indeseable de aumentar las necesidades de oxígeno del miocardio dañado.

SISTEMA PARASIMPÁTICO

La actividad parasimpática ejerce efectos que son, en general, opuestos a los de la activación simpática. Sin embargo, a diferencia de la actividad simpática, el sistema nervioso parasimpático apenas afecta a la contractilidad y sus principales efectos se relacionan con la velocidad y el ritmo, es decir:

- Ralentización cardíaca y disminución de la automaticidad.
- Inhibición de la conducción AV.

▼Estos efectos responden a la activación de los receptores colinérgicos muscarínicos (M_2), que abundan en el tejido nodal y auricular, pero son escasos en los ventrículos. Estos receptores están acoplados negativamente a la adenilato ciclasa y, por tanto, reducen la formación de AMPc, lo cual inhibe la apertura de los canales de Ca^{2+} de tipo L y reduce la corriente lenta de Ca^{2+}, al contrario que los receptores adrenérgicos β_1. Los receptores M_2 también abren un canal de potasio conocido como GIRK (canal de potasio rectificador de entrada activado por proteínas G). Este aumento de la permeabilidad al K^+ da lugar a una corriente hiperpolarizante que se opone a la corriente de marcapasos de entrada, disminuyendo la frecuencia cardíaca y reduciendo la automaticidad (v. fig. 21.7C). La actividad vagal suele estar aumentada durante un infarto de miocardio, tanto por la estimulación aferente

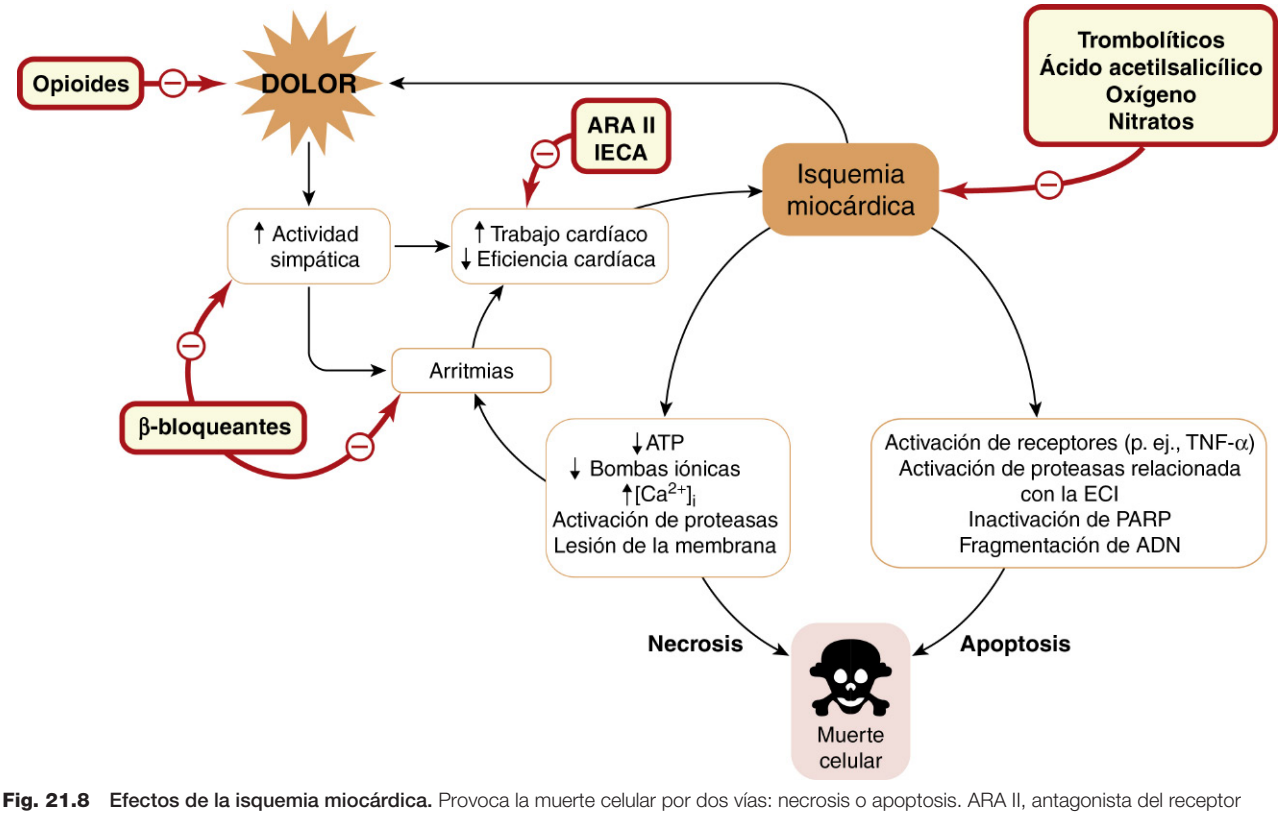


Fig. 21.8 Efectos de la isquemia miocárdica. Provoca la muerte celular por dos vías: necrosis o apoptosis. ARA II, antagonista del receptor de angiotensina II AT_1; ECI, enzima de conversión de la interleucina 1; IECA, inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; PARP, poli-[ADP-ribosa]-polimerasa; TNF-α, factor de necrosis tumoral α.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

vagal como por un efecto secundario de los opiáceos utilizados para combatir el dolor, y los efectos parasimpáticos predisponen en gran medida a la aparición de arritmias agudas.

La estimulación vagal disminuye la fuerza de contracción de las aurículas debido a un notable acortamiento del potencial de acción (v. fig. 21.7D). El aumento de la permeabilidad al K^+ y la disminución de la corriente de Ca^{2+} contribuyen al bloqueo de la conducción en el nódulo AV, donde la propagación depende de la corriente de Ca^{2+}. El acortamiento del potencial de acción auricular disminuye el período refractario, lo cual puede provocar arritmias por reentrada. Los vasos coronarios carecen de inervación colinérgica; por ello, el parasimpático tiene un efecto escaso sobre el tono arterial coronario (v. capítulo 13).

Control autónomo del corazón

- La actividad simpática, a través de los receptores adrenérgicos β_1, aumenta la frecuencia cardíaca, la contractilidad y la automaticidad, pero reduce la eficiencia cardíaca (en relación con el consumo de oxígeno).
- Los receptores adrenérgicos β_1 actúan aumentando la formación de AMPc, lo que incrementa las corrientes de Ca^{2+}.
- La actividad parasimpática, a través de los receptores muscarínicos M_2, reduce la frecuencia cardíaca, disminuye la fuerza de contracción (solo de las aurículas) e inhibe la conducción auriculoventricular.
- Los receptores M_2 inhiben la formación de AMPc y abren también los canales de potasio, produciendo hiperpolarización.

PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS CARDÍACOS

Los péptidos natriuréticos cardíacos son una importante familia de mediadores (v. revisión de Potter et al., 2009). Las células auriculares contienen gránulos secretores y almacenan y liberan *péptido natriurético auricular* (ANP). Esta sustancia ejerce un poderoso efecto sobre el riñón y el sistema vascular. La liberación de ANP se produce durante la sobrecarga de volumen en respuesta a la dilatación de las aurículas; la infusión salina intravenosa es suficiente para estimular su liberación. El péptido natriurético B (BNP) es liberado por el músculo ventricular y se opone a la fibrosis ventricular. Su concentración plasmática aumenta en pacientes con insuficiencia cardíaca y se utiliza como ayuda en el diagnóstico de la misma. El péptido natriurético C (CNP) se almacena en el endotelio y, además de ejercer efectos vasculares, influye en el desarrollo de los huesos largos.

Los principales efectos de los péptidos natriuréticos consisten en aumentar la excreción de Na^+ y agua por el riñón, relajar el músculo liso vascular (excepto las arteriolas eferentes de los glomérulos renales, véase más adelante), incrementar la permeabilidad vascular e inhibir la liberación y/o las acciones de varias hormonas que producen retención hidrosalina (aldosterona, hormona antidiurética) y de mediadores vasoconstrictores (angiotensina II, endotelina). Los péptidos natriuréticos ejercen su efecto al combinarse con receptores de membrana (receptores de péptidos natriuréticos [NPR], de los que existen al menos dos subtipos, denominados A y B).[2]

▼Tanto el NPR-A como el NPR-B incorporan en su molécula (v. capítulo 3) un grupo de guanilato ciclasa catalítica y, cuando se activan, incrementan el GMPc. Los nitratos orgánicos (v. más adelante) y el óxido nítrico endógeno (capítulo 20) incrementan también el GMPc, aunque en este caso interactúan con la guanilato ciclasa soluble en vez de con la unida a membrana. Las arteriolas aferentes del glomérulo renal se dilatan por el ANP, mientras que las arteriolas eferentes se contraen, con lo cual aumenta la presión de filtración y, por tanto, la filtración glomerular y la excreción de Na^+. En el resto de tejidos de la vasculatura, los péptidos natriuréticos causan vasodilatación y disminuyen la presión arterial. Su potencial terapéutico, que sigue provocando controversia (v. Richards, 2009) se expone en el capítulo 22.

CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

Los depósitos ateromatosos son ubicuos en las arterias coronarias de los adultos de países desarrollados. Son asintomáticos durante la mayor parte de la evolución natural de la enfermedad (v. capítulo 23), si bien pueden progresar de forma insidiosa para ocasionar finalmente un infarto de miocardio y sus complicaciones, como arritmia e insuficiencia cardíaca. La descripción detallada de la cardiopatía isquémica queda fuera del alcance de esta obra, y se han publicado algunas excelentes actualizaciones (p. ej., Mann et al., 2014) para los lectores interesados en datos patológicos y clínicos. En este texto esbozaremos los conceptos necesarios para comprender la acción de los fármacos que afectan a la función cardíaca en el tratamiento de esta cardiopatía tan frecuente.

Las consecuencias de la ateroesclerosis coronaria son:

- Angina (dolor torácico causado por isquemia cardíaca).
- Infarto de miocardio.

ANGINA

La angina aparece cuando el aporte de oxígeno al miocardio es insuficiente para sus necesidades. El dolor presenta una distribución típica en el tórax, el brazo y el cuello, y se desencadena por el esfuerzo, el frío o la excitación. Aparece un dolor similar en el músculo esquelético cuando se le obliga a contraerse mientras se interrumpe su riego sanguíneo, y Lewis demostró hace muchos años que los responsables son factores químicos liberados por el músculo isquémico. Entre los posibles candidatos destacan el K^+, el H^+ y la adenosina (capítulo 16), los cuales estimulan los nociceptores (v. capítulo 42). Es posible que el mismo mediador que produce la vasodilatación coronaria sea el responsable, a mayores concentraciones, de iniciar el dolor.

Clínicamente se consideran tres tipos de angina: estable, inestable y variante.

Angina estable. Se caracteriza por un dolor predecible con el ejercicio. Se debe al aumento de la demanda sobre el corazón y, generalmente, obedece a una estenosis fija de los vasos coronarios por atermonas, aunque, como se ha explicado anteriormente, la estenosis aórtica puede producir angina al reducir el flujo sanguíneo coronario, incluso aunque no exista estenosis de la arteria coronaria. El tratamiento sintomático consiste en reducir el trabajo cardíaco con nitratos orgánicos, β-bloqueantes o antagonistas del calcio, junto con el tratamiento de la ateromatosis subyacente, que generalmente incluye una estatina (capítulo 23), y profilaxis frente a la trombosis con un antiagregante plaquetario, habitualmente el **ácido acetilsalicílico** (capítulo 24).

Angina inestable. Se caracteriza por la aparición de dolor con un ejercicio cada vez menor y, por último, en reposo. La anatomía patológica es semejante a la del infarto de miocardio, es decir, un trombo de plaquetas y fibrina asociado a una placa ateromatosa rota, pero sin oclusión completa del vaso. El tratamiento es el mismo que el del infarto de miocardio. Los fármacos antiplaquetarios (el ácido acetilsalicílico o los antagonistas de ADP, como el **clopidogrel** o el **prasugrel**) reducen el riesgo de infarto de miocardio en este contexto;

[2]La nomenclatura de los péptidos natriuréticos y sus receptores es especialmente obtusa. Los péptidos se designan «A» por auricular, «B» por *brain,* cerebro (a pesar de estar presente sobre todo en los ventrículos cardíacos), y «C» por A, B, C…; los NPR se denominan NPR-A, que se une preferentemente a ANP; NPR-B, que se fija preferentemente al péptido natriurético C, y NPR-C, por receptor de «aclaramiento» ya que hasta hace poco su aclaramiento a través de la captación celular y su degradación por enzimas lisosómicas eran las únicas funciones conocidas de este lugar de unión.

si se les añaden fármacos antitrombóticos, resultan más beneficiosos (capítulo 24), pero también se incrementa el riesgo de hemorragia; por su parte, los nitratos orgánicos alivian el dolor isquémico.

Angina variante. Es relativamente poco frecuente. Aparece en reposo y es producida por un espasmo de una arteria coronaria, generalmente asociado también a ateromatosis. Se trata con vasodilatadores coronarios (p. ej., nitratos orgánicos, antagonistas del calcio).

INFARTO DE MIOCARDIO

El infarto de miocardio tiene lugar cuando una arteria coronaria es bloqueada por un trombo. Puede ser mortal y constituye la principal causa de muerte en muchas partes del mundo, sobre todo debido a un fracaso mecánico del ventrículo o a una arritmia. Los miocitos cardíacos dependen del metabolismo aeróbico. Si el aporte de oxígeno desciende por debajo de un cierto nivel crítico, se produce una serie de acontecimientos que culminan en la muerte celular, detectada clínicamente por una elevación de la *troponina* circulante (marcador bioquímico de referencia de las lesiones del miocardio). La figura 21.8 muestra la cadena de sucesos que llevan de la oclusión vascular a la muerte celular a través de la necrosis o la apoptosis (v. capítulo 5). La importancia relativa de estas dos vías en la muerte de los miocitos cardíacos se desconoce, aunque la apoptosis puede ser un proceso adaptativo de las regiones hipoperfundidas, lo que sacrificaría algunos miocitos amenazados, pero evitaría el trastorno arritmógeno de la función de la membrana que es consustancial a la necrosis. Por tanto, no sabemos todavía si los abordajes farmacológicos que tratan de favorecer o inhibir esta vía podrían ser clínicamente beneficiosos.

En cualquier caso, la prevención del daño isquémico tras un episodio de trombosis coronaria es un objetivo terapéutico importante. La apertura de la arteria obstruida resulta fundamental y es esencial que se consiga lo antes posible, con independencia de los métodos que se utilicen para ello. Si existe la posibilidad, se realiza una *angioplastia,* ya que en cierta medida es más eficaz que el uso de fármacos trombolíticos. Dicha angioplastia se realiza utilizando un catéter con un balón inflable situado cerca de la punta, y con un antagonista de las glucoproteínas IIb/IIIa (v. capítulo 24) para prevenir la reoclusión. Entre los principales fármacos de uso terapéutico en la isquemia miocárdica (v. fig. 21.8) se cuentan fármacos que mejoran la función cardíaca, manteniendo la oxigenación y reduciendo el trabajo cardíaco, así como tratando el dolor y previniendo la posible trombosis subsiguiente. Se emplean en combinación e incluyen los siguientes:

- Combinaciones de trombolíticos y antiplaquetarios (ácido acetilsalicílico y clopidogrel) y antitrombóticos (un preparado de heparina), para abrir la arteria bloqueada y prevenir la reoclusión (v. capítulo 24).
- Oxígeno, si hay hipoxia arterial.
- Opioides (administrados con un antiemético), para prevenir el dolor y reducir el exceso de actividad simpática.
- Nitratos orgánicos.
- β-bloqueantes.
- Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o antagonistas del receptor AT_1 de angiotensina (ARA II; v. capítulo 22).

Los β-bloqueantes reducen el trabajo cardíaco y, en consecuencia, las necesidades metabólicas del corazón, y se emplean apenas el paciente se encuentra estable. Los IECA y los ARA II también reducen el trabajo cardíaco y mejoran la supervivencia igual que la apertura de la arteria coronaria (con angioplastia o fármacos trombolíticos) y el tratamiento antiplaquetario.

FÁRMACOS QUE ACTÚAN SOBRE LA FUNCIÓN CARDÍACA

Los fármacos con acciones destacadas sobre el corazón pueden dividirse en tres grupos.

1. *Fármacos que actúan directamente sobre las células miocárdicas.* Entre ellos figuran:
   a. Neurotransmisores del sistema nervioso autónomo y fármacos relacionados.
   b. Antiarrítmicos.
   c. Glucósidos cardíacos y otros fármacos inótropos.
   d. Otros fármacos y sustancias endógenas: se estudian en otros capítulos (p. ej., **doxorubicina,** capítulo 56; tiroxina, capítulo 34; glucagón, capítulo 31).
2. *Fármacos que actúan indirectamente sobre la función cardíaca.* Ejercen su acción sobre otras partes del sistema vascular. Algunos antianginosos (p. ej., nitratos) se incluyen en esta clase, al igual que muchos fármacos utilizados para tratar la insuficiencia cardíaca (p. ej., diuréticos e IECA).
3. *Antagonistas del calcio.* Actúan sobre la función cardíaca mediante un efecto directo sobre las células miocárdicas e indirectamente relajando el músculo liso vascular.

FÁRMACOS ANTIARRÍTMICOS

Vaughan Williams propuso en 1970 una clasificación de los antiarrítmicos según sus efectos electrofisiológicos. Esta clasificación es un buen punto de partida para el estudio de los mecanismos, aunque muchos fármacos útiles no encajan fácilmente en ella (tabla 21.1). Además, el tratamiento urgente de las arritmias graves suele consistir en métodos físicos (p. ej., marcapasos artificial o cardioversión eléctrica mediante una corriente directa aplicada en el tórax o con un dispositivo implantado) en vez de fármacos.

Existen cuatro clases (tabla 21.2):

- Clase I: fármacos que bloquean los canales de sodio sensibles al voltaje. Se subdividen en: Ia, Ib y Ic.
- Clase II: β-bloqueantes.
- Clase III: fármacos que prolongan considerablemente el potencial de acción cardíaco.
- Clase IV: antagonistas del calcio.

La figura 21.9 muestra la fase del potencial de acción en la cual ejerce su efecto principal cada una de estas clases de fármacos.

Tabla 21.1 Antiarrítmicos no clasificados según el sistema de Vaughan Williams

Fármaco	Aplicación
Atropina	Bradicardia sinusal
Adrenalina	Parada cardíaca
Isoprenalina	Bloqueo cardíaco
Digoxina	Fibrilación auricular rápida
Adenosina	Taquicardia supraventricular
Cloruro cálcico	Taquicardia ventricular secundaria a hiperpotasemia
Cloruro de magnesio	Fibrilación ventricular, intoxicación digitálica

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 21.2 Resumen de los antiarrítmicos (clasificación de Vaughan Williams)

Clase	Ejemplos	Mecanismo
Ia	Disopiramida	Bloqueo de canales de sodio (disociación intermedia)
Ib	Lidocaína	Bloqueo de canales de sodio (disociación rápida)
Ic	Flecainida	Bloqueo de canales de sodio (disociación lenta)
II	Propranolol	Antagonismo de receptores adrenérgicos β
III	Amiodarona, sotalol	Bloqueo de canales de potasio
IV	Verapamilo	Bloqueo de canales de calcio

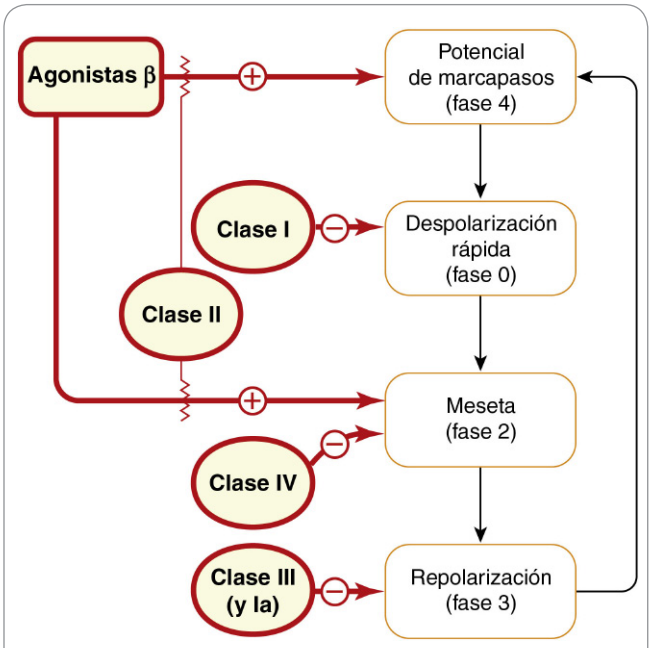


Fig. 21.9 Efectos de los antiarrítmicos sobre las diferentes fases (definidas en la figura 21.1) del potencial de acción cardíaco.

MECANISMOS DE ACCIÓN

Fármacos de clase I

Los fármacos de clase I bloquean los canales de sodio, de modo similar a los anestésicos locales, al unirse a lugares de la subunidad α (v. capítulos 4 y 43). Dado que esto inhibe la propagación del potencial de acción en muchas células excitables, se ha definido como una actividad «estabilizadora de la membrana», una expresión que es mejor evitar ahora que conocemos el mecanismo iónico. Su efecto característico sobre el potencial de acción radica en reducir la velocidad de la despolarización durante la fase 0.

▼ La razón de la subdivisión de estos fármacos en clases Ia, Ib y Ic es que los primeros ejemplos, la **quinidina** y la **procainamida** (clase Ia), poseen efectos diferentes de los de muchos de los fármacos desarrollados más recientemente, aunque todos comparten el mismo mecanismo de acción básico. Una explicación parcial de estas diferencias funcionales procede de los estudios electrofisiológicos de las características del bloqueo del canal de sodio producido por diferentes fármacos de clase I.

El concepto clave es el de *bloqueo del canal dependiente del uso*. Es esta característica la que permite a todos los fármacos de clase I bloquear la estimulación miocárdica de alta frecuencia que aparece en las taquiarritmias, sin impedir al corazón latir a frecuencias normales. Los canales de sodio pueden encontrarse en tres estados funcionales distintos: reposo, abierto e inactivado (v. capítulo 4). Los canales cambian rápidamente de reposo a abiertos en respuesta a la despolarización; esto se conoce como *activación*, y viene seguida rápidamente del paso de abiertos a inactivados; la membrana, que en ese momento se mantiene refractaria a un nuevo estímulo, debe permanecer repolarizada durante un tiempo para devolver el canal al estado de reposo en el que pueda ser activado de nuevo. La despolarización mantenida, como la que sucede en el músculo isquémico, hace que los canales pasen más lentamente del estado inactivado al de reposo. Los fármacos de clase I se unen a los canales con más afinidad cuando se encuentran en estado abierto o refractario y con menos cuando están en situación de reposo. Su acción muestra, por tanto, la propiedad de «dependencia del uso» (es decir, cuando los canales se activan con mayor frecuencia, el grado de bloqueo obtenido es mayor).

Los fármacos de clase Ib, por ejemplo, la **lidocaína,** se asocian y disocian rápidamente dentro de los límites de un latido normal. El fármaco se une a los canales abiertos durante la fase 0 del potencial de acción (influyendo muy poco en la velocidad del ascenso, pero dejando muchos de los canales bloqueados para cuando el potencial de acción alcanza su valor máximo). La disociación se produce a tiempo para el potencial de acción siguiente, siempre que el ritmo cardíaco sea normal. Los latidos prematuros, sin embargo, serán abortados debido a que los canales todavía están bloqueados. Además, los fármacos de clase Ib se unen selectivamente a los canales inactivados y, por tanto, bloquean preferentemente a las células despolarizadas, por ejemplo, en la isquemia.

Los fármacos de clase Ic, como la **flecainida** y la **encainida,** se asocian y disocian con mayor lentitud y, por tanto, alcanzan un estado de equilibrio de bloqueo que no varía apreciablemente durante el ciclo cardíaco. Inhiben en gran medida la conducción a través del sistema de His-Purkinje.

La clase Ia, el grupo más antiguo (p. ej., **quinidina, procainamida, disopiramida**), presenta propiedades intermedias entre Ib y Ic pero, además, estos fármacos retrasan la repolarización, aunque menos que los fármacos de clase III (v. más adelante).

Fármacos de clase II

Dentro de la clase II se incluyen los β-bloqueantes (p. ej., **metoprolol**).

La adrenalina puede causar arritmias debido a sus efectos sobre el potencial de marcapasos y sobre la corriente lenta de entrada de Ca^{2+} (v. anteriormente). Las arritmias ventriculares que aparecen tras un infarto de miocardio se deben en parte al aumento de la actividad simpática (v. fig. 21.8), lo cual justifica el uso de β-bloqueantes en esta situación. La conducción AV depende críticamente de la actividad simpática y los β-bloqueantes prolongan el período refractario del nódulo AV y pueden, por tanto, prevenir los episodios recurrentes de taquicardia supraventricular (TSV). Los β-bloqueantes se utilizan también para prevenir los episodios paroxísticos de FA en el contexto de una activación simpática.

Fármacos de clase III

La clase III se basaba inicialmente en el comportamiento inusual de un único fármaco, la **amiodarona** (v. más adelante), aunque posteriormente se han descrito otros con propiedades análogas (p. ej., **sotalol**). Tanto la amiodarona como el sotalol poseen acciones antiarrítmicas de más de una clase. La característica especial que los define como fármacos de clase III es que prolongan considerablemente el potencial de acción cardíaco. El mecanismo de este efecto no se conoce por completo, pero implica el bloqueo de algunos de los canales de potasio involucrados en la repolarización cardíaca, incluido el de rectificación (retardado) de salida. La prolongación del potencial de acción aumenta el período refractario, lo que explica la actividad antiarrítmica potente y diversa, por ejemplo, al interrumpir taquicardias por reentrada y suprimir la actividad ectópica. Sin embargo, los fármacos que prolongan

el potencial de acción cardíaco (detectado clínicamente por una prolongación del intervalo QT en el ECG; v. anteriormente) presentan también, paradójicamente, efectos *proarrítmicos;* sobre todo pueden provocar una forma polimorfa de taquicardia ventricular denominada (algo caprichosamente) *torsade de pointes* (debido a que el aspecto del trazado del ECG parece que recuerda a este paso de *ballet*). Esto sucede sobre todo en los pacientes que también toman otros fármacos que pueden prolongar el intervalo QT, incluidos varios antipsicóticos, en los sujetos con trastornos de los electrólitos implicados en la repolarización (p. ej., hipopotasemia, hipercalcemia), o en los individuos con QT prolongado hereditario (síndrome de Ward-Romano).[3] El mecanismo de la proarritmia no se conoce bien; podría deberse a la dispersión de la repolarización (esto es, ausencia de homogeneidad espacial) o al aumento de la entrada de Ca^{2+} durante el potencial de acción prolongado, que incrementaría la posdespolarización.

Fármacos de clase IV

Los fármacos de clase IV actúan bloqueando canales de calcio sensibles al voltaje. Los que se emplean como antiarrítmicos (p. ej., **verapamilo**) actúan sobre los canales de tipo L. Los fármacos de clase IV hacen más lenta la conducción en los nódulos SA y AV, donde la propagación del potencial de acción depende de la corriente lenta de entrada de Ca^{2+}, disminuyendo la frecuencia cardíaca y deteniendo la TSV al producir un bloqueo AV parcial. Acortan la meseta del potencial de acción y reducen la fuerza de la contracción. La menor entrada de Ca^{2+} disminuye la posdespolarización y, por tanto, inhibe las extrasístoles. Funcionalmente, el corazón y el músculo liso vascular expresan distintas clases de canales de tipo L, y así los bloqueantes de canales de calcio de tipo L que actúan principalmente sobre el músculo liso vascular (p. ej., **nifedipino**) aumentan indirectamente el tono simpático por su efecto hipotensor, causando taquicardia refleja.

PARTICULARIDADES DE LOS DISTINTOS FÁRMACOS

Quinidina, procainamida y disopiramida (clase Ia)

La **quinidina** y la **procainamida,** en la actualidad de interés meramente histórico, son similares desde el punto de vista farmacológico. La **disopiramida** se parece a la quinidina en sus acciones, puesto que, además de su acción de clase Ia, posee un marcado efecto atropínico que ocasiona visión borrosa, xerostomía, estreñimiento y retención urinaria. Es más inótropa negativa que la quinidina, pero tiene menos tendencia a producir reacciones de hipersensibilidad.

Lidocaína (clase Ib)

La **lidocaína,** también conocida por su acción anestésica local (v. capítulo 43), se administra en infusión intravenosa para tratar y prevenir arritmias ventriculares en el período inmediatamente posterior a un infarto de miocardio. Es extraída casi por completo de la circulación portal por el metabolismo hepático de primer paso (capítulo 9), por lo que no es útil cuando se traga (aunque cuando se administra en la boca para inducir anestesia local puede ser absorbida directamente a la circulación sistémica, provocando efectos sistémicos). Su semivida plasmática es normalmente de unas 2 h, pero su eliminación se ralentiza cuando el flujo sanguíneo es menor, por ejemplo, debido a la disminución del gasto cardíaco tras un infarto de miocardio o por acción de fármacos que reducen el gasto cardíaco (p. ej., β-bloqueantes). Es preciso reducir adecuadamente la posología con el fin de evitar la acumulación y la toxicidad. De hecho, el aclaramiento del fármaco se ha utilizado para evaluar el flujo sanguíneo hepático, de modo similar al empleo del aclaramiento del ácido *para*aminohipúrico para medir el flujo sanguíneo renal.

Los efectos adversos de la lidocaína obedecen principalmente a sus acciones sobre el sistema nervioso central y consisten en somnolencia, desorientación y convulsiones. Debido a su semivida relativamente corta, la concentración plasmática puede ajustarse con bastante rapidez variando la velocidad de infusión.

Flecainida y encainida (clase Ic)

La **flecainida** y la **encainida** suprimen las extrasístoles ventriculares. Su acción es prolongada y son eficaces para reducir la frecuencia de las extrasístoles ventriculares cuando se administran por vía oral. Sin embargo, en ensayos clínicos se ha observado que aumentan inesperadamente la incidencia de muerte súbita asociada a fibrilación ventricular tras un infarto de miocardio, por lo que ya no se emplean en esta situación. Este resultado, contrario a la intuición, tuvo una importante repercusión en el modo en que los clínicos y las agencias reguladoras de fármacos consideran el uso de criterios de valoración intermedios aparentemente razonables (en este caso, la reducción de la frecuencia de extrasístoles ventriculares) como prueba de eficacia en los estudios clínicos. Actualmente, la principal aplicación de la flecainida consiste en la profilaxis de la fibrilación auricular paroxística.

Aplicaciones clínicas de los antiarrítmicos de clase I



- **Clase Ia** (p. ej., **disopiramida**)
  - Arritmias ventriculares.
  - Prevención de fibrilación auricular paroxística recurrente desencadenada por hiperactividad vagal.
- **Clase Ib** (p. ej., **lidocaína** intravenosa)
  - Tratamiento y prevención de la taquicardia y fibrilación ventriculares durante e inmediatamente después de un infarto de miocardio.
- **Clase Ic**
  - Prevención de la fibrilación auricular paroxística **(flecainida).**
  - Taquiarritmias recurrentes asociadas a vías de conducción anómalas (p. ej., síndrome de Wolff-Parkinson-White).

β-bloqueantes (clase II)

Los β-bloqueantes se describen en el capítulo 14. Su utilización clínica en los trastornos del ritmo se muestra en el cuadro clínico. El **propranolol,** como muchos fármacos de este tipo, posee cierta actividad de clase I además de β-bloqueante. Esto podría contribuir a sus efectos antiarrítmicos, aunque probablemente no demasiado, ya que un isómero con escasa actividad β-bloqueante presenta una escasa actividad antiarrítmica, a pesar de mostrar una actividad similar como fármaco de clase I.

Los efectos adversos son el broncoespasmo en pacientes con asma, un efecto inótropo negativo, bradicardia y astenia. Se esperaba que la utilización de fármacos selectivos β_1 (p. ej., **metoprolol, atenolol**) reduciría el riesgo de broncoespasmo, pero su grado de selectividad es insuficiente para lograr este

[3]Una niña de 3 años comenzó a tener desmayos, cuya frecuencia disminuyó con la edad. Su ECG mostraba un intervalo QT prolongado. A los 18 años perdió el conocimiento mientras corría para alcanzar un autobús. A los 19 se emocionó mucho mientras participaba en un programa de televisión en directo y murió súbitamente. La base molecular de este raro trastorno hereditario es desconocida. Se debe a una mutación del gen que codifica un canal de potasio específico, llamado *HERG,* o de otro gen, *SCN5A,* que codifica el canal de sodio y cuya pérdida provoca una falta de inactivación de la corriente de Na^+ (v. comentario de Welsh y Hoshi, 1995).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Aplicaciones clínicas de los antiarrítmicos de clase II (p. ej., propranolol, timolol)



- Reducción de la mortalidad tras un infarto de miocardio.
- Prevención de la recurrencia de taquiarritmias (p. ej., fibrilación auricular paroxística) provocadas por un aumento de la actividad simpática.

objetivo en la práctica clínica, aunque la comodidad de la administración en una toma diaria de varios de estos fármacos ha favorecido su uso generalizado en pacientes sin alteraciones pulmonares.

Clase III

La **amiodarona** es muy eficaz para suprimir arritmias (v. cuadro clínico, más adelante). Al igual que otros fármacos que afectan a la repolarización cardíaca, se deben controlar las concentraciones plasmáticas de electrólitos (especialmente de K^+) Por desgracia, varias características complican su uso. Se fija extensamente en los tejidos, presenta una semivida de eliminación prolongada (10-100 días) y se acumula en el organismo cuando se repiten las dosis. Por esta razón se utiliza una dosis de carga, que en el caso de las arritmias de alto riesgo se administra por vía intravenosa a través de una vena central (provoca flebitis si se aplica en un vaso periférico). Los efectos adversos son numerosos e importantes y comprenden exantemas por fotosensibilidad y una coloración gris azulada de la piel, alteraciones tiroideas (hipo- e hipertiroidismo, relacionados con su contenido en yodo), fibrosis pulmonar, que es de aparición tardía pero puede ser irreversible, depósitos corneales y trastornos neurológicos y digestivos, como hepatitis. Sorprendentemente (dado que retrasa la repolarización y prolonga el intervalo QT), los casos referidos de *torsade de pointes* y taquicardia ventricular son extraordinarios. La **dronedarona** es también un benzofurano, pero con efectos en cierto modo distintos sobre canales iónicos específicos. Carece de yodo y fue diseñado para ser menos lipófilo que la amiodarona, con la esperanza de reducir la toxicidad tiroidea y pulmonar. Su semivida de eliminación es más corta que la de la amiodarona y, si bien registra mayor mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca grave (Køber et al., 2008), mejora la supervivencia en pacientes de alto riesgo con fibrilación auricular (Hohnloser et al., 2009) y está aprobado para esta indicación.

El **sotalol** es un β-bloqueante no selectivo cuya actividad como tal reside en el isómero L. A diferencia de otros β-bloqueantes, prolonga el potencial de acción cardíaco y el intervalo QT al retrasar la corriente lenta de salida de K^+. Esta actividad de clase III está presente en los isómeros L y D. El sotalol racémico (la forma prescrita) parece algo menos eficaz que la amiodarona para prevenir taquiarritmias ventriculares malignas crónicas. Puede producir *torsade de pointes;* es útil en pacientes en los que los β-bloqueantes no están contraindicados. Es importante el control riguroso del K^+ plasmático.

Aplicaciones clínicas de los antiarrítmicos de clase III



- **Amiodarona:** taquicardia asociada al síndrome de Wolff-Parkinson-White. También es eficaz frente a muchas otras taquiarritmias supraventriculares y ventriculares, aunque sus efectos secundarios son graves.
- **Sotalol** (racémico): combina las acciones de las clases III y II. Se utiliza en arritmias supraventriculares paroxísticas y suprime extrasístoles ventriculares y rachas breves de taquicardia ventricular.

Verapamilo y diltiacem (clase IV)

El **verapamilo** se administra por vía oral (existen preparados intravenosos, pero son peligrosos y casi nunca son necesarios.) Posee una semivida plasmática de 6-8 h y experimenta un metabolismo de primer paso bastante intenso, que es más notable para el isómero responsable de sus efectos cardíacos. Existe un preparado de liberación lenta que se administra una vez al día, pero es menos eficaz que la presentación clásica en la prevención de arritmias, debido a que la biodisponibilidad del isómero cardioactivo disminuye por la exposición de una concentración baja constante a las enzimas que metabolizan el fármaco en el hígado. Cuando se añade verapamilo a la **digoxina** en pacientes con FA mal controlada, hay que reducir la dosis de digoxina y comprobar su concentración plasmática unos días después, ya que el verapamilo desplaza a la digoxina de sus lugares de fijación tisular y reduce su eliminación renal, por lo que facilita su acumulación y la aparición de toxicidad.

▼ El verapamilo está contraindicado en pacientes con síndrome de Wolff-Parkinson-White (un síndrome de preexcitación producido por una vía de conducción rápida entre aurículas y ventrículos anatómicamente distinta de la fisiológica, lo que predispone a taquicardia por reentrada) y es ineficaz y peligroso en las arritmias ventriculares. Los efectos adversos del verapamilo y del diltiacem se exponen más adelante en el apartado sobre los antagonistas del calcio.

El **diltiacem** es similar al verapamilo, pero muestra una mayor efectividad en el músculo liso y produce menos bradicardia (se dice que es «neutral para la velocidad»).

Adenosina (no incluida en la clasificación de Vaughan Williams)

La adenosina se sintetiza endógenamente y constituye un importante mediador químico (capítulo 16), con actividad sobre la respiración, el músculo cardíaco y liso, los nervios aferentes vagales y las plaquetas, además de tener efectos sobre el tejido conductor cardíaco en los que se basa su utilización terapéutica. El receptor A_1 es el responsable de su actividad sobre el nódulo AV. Estos receptores están ligados al mismo canal de K^+ cardíaco que es activado por acetilcolina; la adenosina hiperpolariza el tejido conductor cardíaco y reduce, por tanto, la velocidad de ascenso del potencial de marcapasos. Se emplea por vía intravenosa para suprimir una TSV si este ritmo persiste a pesar de las maniobras para aumentar el tono vagal, como el masaje carotídeo. Ha sustituido en gran medida al verapamilo en esta situación, gracias a su mayor seguridad, debido a que su efecto es de corta duración. Esto se debe a su farmacocinética: es captada por un transportador de nucleósidos específico por los eritrocitos y es metabolizada por enzimas de la superficie luminal del endotelio vascular. Por consiguiente, los efectos de una dosis en bolo de adenosina duran solo 20-30 s. Una vez detenida la TSV, el paciente suele permanecer en ritmo sinusal, aunque ya no exista adenosina en el plasma. Sus efectos adversos son también transitorios y consisten en dolor, disnea, mareo y náuseas. La **teofilina** y otras xantinas (capítulos 28 y 48) bloquean los receptores de adenosina e inhiben las acciones de la adenosina intravenosa, mientras que el **dipiridamol** (un vasodilatador y antiagregante; v. más adelante y capítulo 24) bloquea el mecanismo de captación de nucleósidos, potenciando la acción de adenosina y prolongando sus efectos adversos. Estas dos interacciones son clínicamente importantes.

Aplicaciones clínicas de los antiarrítmicos de clase IV

- **Verapamilo:** es el principal fármaco de esta clase. Se utiliza:
  - Para prevenir la recurrencia de la taquicardia supraventricular (TSV) paroxística.
  - Para reducir la frecuencia ventricular en pacientes con fibrilación auricular, siempre que no presenten un síndrome de Wolff-Parkinson-White o algún trastorno relacionado.
- El **verapamilo** se administraba antes por vía intravenosa para detener la TSV; actualmente no suele emplearse en esta indicación debido a que la **adenosina** es más segura.

FÁRMACOS QUE AUMENTAN LA CONTRACCIÓN MIOCÁRDICA

GLUCÓSIDOS CARDÍACOS

Los glucósidos cardíacos proceden de la digital (*Digitalis* sp.) y otras plantas relacionadas. Withering (1775) escribió sobre la utilización de la digital: «Posee un efecto sobre el movimiento del corazón no observado aún con ninguna otra medicina». La digital contiene diversos glucósidos cardíacos con efectos similares. Su estructura química básica consta de tres componentes: un grupo azúcar, un esteroide y un anillo de lactona. La lactona resulta esencial para su actividad, en tanto que las otras partes de la molécula determinan sobre todo la potencia y las propiedades farmacocinéticas. Desde el punto de vista terapéutico, el glucósido cardíaco más importante es la **digoxina.**

Los esteroides cardiotónicos endógenos (ECE), también denominados digitálicos endógenos, han sido objeto de debate durante casi medio siglo. Existen pruebas de la presencia en mamíferos de un factor similar a la digital muy parecido a la **ouabaína,** un glucósido cardíaco de acción breve (v. Shoner y Sheiner-Bobis, 2007). Primero, los ECE fueron considerados importantes en la regulación del transporte renal de sodio y de la presión arterial, aunque actualmente se han relacionado también con la regulación del crecimiento, la diferenciación y la apoptosis celular, la fibrosis, la modulación de la inmunidad y el metabolismo de los hidratos de carbono, así como con el control de diversas funciones nerviosas centrales (Bagrov et al., 2009).

Acciones y efectos adversos

Las principales acciones de los glucósidos recaen sobre el corazón, pero algunos de sus efectos adversos son extracardíacos, entre ellos náuseas, vómitos, diarrea y confusión. Los efectos cardíacos comprenden:

- Disminución de la frecuencia cardíaca y de la velocidad de conducción a través del nódulo AV por aumento de la actividad vagal.
- Aumento de la fuerza de contracción.
- Trastornos del ritmo, especialmente:
  - Bloqueo de la conducción AV.
  - Aumento de la actividad de marcapasos ectópico.

Los efectos adversos son frecuentes y pueden ser graves. Uno de los principales inconvenientes de los glucósidos usados clínicamente es el estrecho margen entre eficacia y toxicidad.

Mecanismo de acción

El mecanismo mediante el cual los glucósidos cardíacos aumentan la fuerza de la contracción cardíaca (efecto inótropo positivo) es la inhibición de la bomba de Na^+/K^+ en los miocitos cardíacos. Los glucósidos cardíacos se unen a un determinado lugar en la cara extracelular de la subunidad α de la Na^+/K^+-ATPasa y son herramientas experimentales muy útiles en el estudio de este importante sistema de transporte. El mecanismo molecular subyacente al incremento del tono vagal (efecto cronótropo negativo) es desconocido, pero puede también relacionarse con la inhibición de la bomba de Na^+/K^+.

Frecuencia y ritmo

Los glucósidos cardíacos ralentizan la conducción AV al aumentar la actividad vagal. Su utilidad en la fibrilación auricular rápida y estable se debe en parte a esto. Cuando la frecuencia ventricular es excesivamente rápida, el tiempo disponible para el llenado diastólico es insuficiente, por lo que la reducción de la frecuencia cardíaca aumenta el volumen sistólico y la eficacia cardíaca, incluso con fibrilación auricular persistente. La digoxina puede revertir la taquicardia auricular paroxística gracias a su efecto sobre la conducción AV, aunque la adenosina (v. anteriormennte) suele preferirse para esta indicación.

Las concentraciones tóxicas de glucósidos provocan trastornos del ritmo sinusal. Esto puede ocurrir a concentraciones plasmáticas dentro, o ligeramente por encima, del intervalo terapéutico. La disminución de la conducción AV puede progresar hasta el bloqueo AV. Los glucósidos provocan también extrasístoles. Dado que el intercambio Na^+/K^+ es electrogénico, la inhibición de la bomba de Na^+/K^+ con glucósidos origina una despolarización, que facilita la aparición de trastornos del ritmo cardíaco. La elevación de la $[Ca^{2+}]_i$ aumenta la posdespolarización, provocando en primer lugar latidos emparejados (bigeminismo), en los que tras un latido ventricular normal sigue uno ectópico; pueden ocurrir taquicardia ventricular y, finalmente, fibrilación ventricular.

Fuerza de contracción

Los glucósidos aumentan en gran medida la contracción en preparaciones aisladas de músculo cardíaco. A diferencia de las catecolaminas, no aceleran la relajación (compárese la figura 21.6 con la figura 21.10). El aumento de la tensión se debe a un incremento transitorio de la $[Ca^{2+}]_i$ (v. fig. 21.10). El potencial de acción apenas se altera y la corriente de entrada lenta apenas se modifica, por lo que el aumento transitorio de la $[Ca^{2+}]_i$ probablemente refleja una mayor liberación de Ca^{2+} a partir de los depósitos intracelulares. El mecanismo más probable es el siguiente (v. también capítulo 4):

1. Los glucósidos inhiben la bomba de Na^+/K^+.
2. El aumento de la $[Na^+]_i$ reduce la expulsión de Ca^{2+} a través del transportador de intercambio Na^+/Ca^{2+}. El incremento de la $[Na^+]_i$ disminuye el gradiente de Na^+ hacia el interior; cuanto menor sea este gradiente, más lenta será la expulsión de Ca^{2+} por el intercambio Na^+/Ca^{2+}.
3. El incremento de Ca^{2+} intracelular se almacena en el retículo sarcoplásmico, con lo que se eleva la cantidad de Ca^{2+} liberada por cada potencial de acción.

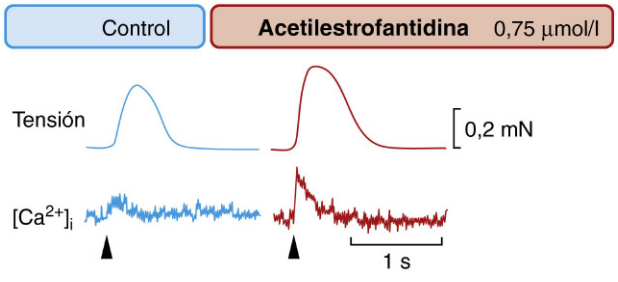


Fig. 21.10 **Efecto de un glucósido cardíaco (acetilestrofantidina) sobre la elevación transitoria de Ca^{2+} y la tensión producida por el músculo cardíaco de rana.** El efecto se registró igual que en la figura 21.6. *(Tomado de Allen DG, Blinks JR 1978 Nature 273, 509.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Efecto del potasio extracelular

Los efectos de los glucósidos cardíacos aumentan cuando disminuye la [K^+] plasmática, debido a la menor competición en el lugar de fijación de K^+ en la Na^+/K^+-ATPasa. Esto es clínicamente importante porque muchos diuréticos, que se usan a menudo en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (capítulo 29), disminuyen la [K^+] plasmática, lo que aumenta el riesgo de arritmias inducidas por glucósidos.

Aspectos farmacocinéticos

La digoxina se administra por vía oral o, en situaciones urgentes, por vía intravenosa. Es una molécula polar; se elimina principalmente por excreción renal con intervención de la glucoproteína P (capítulo 8), lo que produce interacciones relevantes desde el punto de vista clínico con otros fármacos empleados en la insuficiencia cardíaca, como la **espironolactona,** y con fármacos antiarrítmicos, como el **verapamilo** y la **amiodarona.** Su semivida de eliminación es de unas 36 h en personas con una función renal normal y considerablemente más prolongada en los ancianos y pacientes con insuficiencia renal crónica, en quienes es necesario reducir la dosis. En situaciones urgentes se administra una dosis de carga. El intervalo terapéutico de concentraciones plasmáticas, por debajo del cual la digoxina no es eficaz y por encima del cual aumenta considerablemente el riesgo de toxicidad (1-2,6 nmol/l). La determinación de la concentración plasmática de digoxina resulta útil cuando se sospecha toxicidad o ausencia de eficacia.

Aplicaciones clínicas de los glucósidos cardíacos (p. ej., digoxina)



- Disminución de la frecuencia ventricular en la fibrilación auricular rápida persistente.
- Tratamiento de la insuficiencia cardíaca en pacientes que permanecen sintomáticos a pesar de la utilización correcta de diuréticos e inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (capítulo 22).

OTROS FÁRMACOS QUE AUMENTAN LA CONTRACTILIDAD DEL MIOCARDIO

Ciertos agonistas de los receptores adrenérgicos β_1, por ejemplo, la **dobutamina,** se emplean para tratar la insuficiencia cardíaca aguda pero potencialmente reversible (p. ej., tras cirugía cardíaca o en algunos casos de choque cardiógeno o séptico) debido a su acción inótropa positiva. La dobutamina, por razones no bien conocidas, produce menos taquicardia que otros agonistas β_1. Se administra por vía intravenosa. El **glucagón** también aumenta la contractilidad miocárdica al incrementar la síntesis de AMPc y se ha empleado en pacientes con disfunción cardíaca aguda debida a sobredosis de β-bloqueantes.

Los inhibidores del subtipo específico del corazón (tipo III) de la fosfodiesterasa, la enzima responsable de la degradación intracelular de AMPc, aumentan la contractilidad del miocardio. Por tanto, al igual que los agonistas de los receptores adrenérgicos β, elevan el AMPc intracelular, pero por la misma razón son proarrítmicos. A este grupo de moléculas pertenecen la **amrinona** y la **milrinona.** Ambas mejoran los parámetros hemodinámicos en pacientes con insuficiencia cardíaca pero, paradójicamente, disminuyen la supervivencia, debido probablemente a su efecto proarrítmico. Como en el ejemplo de la encainida/flecainida (v. anteriormente), esta disparidad ha tenido un efecto aleccionador para médicos y organismos reguladores del uso de fármacos.

FÁRMACOS ANTIANGINOSOS

El mecanismo del dolor anginoso se expone anteriormente. La angina se trata con fármacos que mejoran la perfusión del miocardio, que reducen su demanda metabólica, o que hacen ambas cosas. Dos de los principales tipos, los nitratos orgánicos y los antagonistas del calcio, son vasodilatadores y ejercen ambos efectos. El tercer grupo, los β-bloqueantes, reducen la frecuencia cardíaca y, por tanto, la demanda metabólica. Los nitratos orgánicos y los antagonistas del calcio se estudian a continuación. Los β-bloqueantes se analizan en el capítulo 14, salvo en lo referente a sus acciones antiarrítmicas, que se han descrito anteriormente. La **ivabradina** ralentiza la frecuencia cardíaca del nódulo sinusal inhibiendo la corriente I_f (v. anteriormente), y es una alternativa a los β-bloqueantes en sujetos que no toleran estos fármacos o bien en los que están contraindicados. La **ranolacina** ha sido introducida recientemente como complemento de otros antianginosos; inhibe la corriente de sodio tardía y, en consecuencia, reduce indirectamente el calcio intracelular y la fuerza de la contracción, sin afectar a la frecuencia cardíaca. Se están desarrollando inhibidores más potentes y selectivos de la corriente de sodio persistente, y se han descrito nuevos antianginosos por Jones et al. (2013).

NITRATOS ORGÁNICOS

La capacidad de los nitratos orgánicos (v. también capítulos 20 y 22) para aliviar la angina fue descubierta por Lauder Brunton, un destacado médico británico, en 1867. Este investigador observó que la angina podía aliviarse parcialmente mediante sangrías, así como que el **nitrito de amilo,** que él mismo había sintetizado 10 años antes, provocaba sofocos y taquicardia, con descenso de la presión arterial, cuando se inhalaba en forma de vapor. Pensó que el efecto de la sangría se debía a la hipotensión y descubrió que la inhalación de nitrito de amilo funcionaba mucho mejor. En la actualidad, el nitrito de amilo ha sido sustituido por el **trinitrato de glicerilo** (nitroglicerina; NTG).[4] Varios nitratos orgánicos relacionados, de los que el más importante es el **mononitrato de isosorbida,** tienen una acción prolongada. El **nicorandil,** un activador de los canales de potasio con actividad nitrovasodilatadora adicional, se combina a veces con otros tratamientos antianginosos en casos resistentes.

Acciones

Los nitratos orgánicos relajan el músculo liso (especialmente el músculo liso vascular, pero también otros tipos como el músculo liso esofágico y biliar). Producen una notable venodilatación, con la consiguiente disminución de la presión venosa central (disminución de la precarga). En sujetos sanos, esto reduce el volumen sistólico; la bipedestación origina estasis venosa y puede provocar hipotensión postural y mareos. Las dosis terapéuticas ejercen un menor efecto sobre las pequeñas arterias de resistencia que sobre las venas, pero su efecto es muy marcado en las arterias musculares grandes. Esto disminuye la reflexión de la onda del pulso en las ramificaciones arteriales (como observó Murrell en el siglo XIX, pero no se apreció hasta muchos años después) y, por tanto, reduce la presión (aórtica) central y la poscarga cardíaca (v. capítulo 22 para la función de estos factores en el trabajo cardíaco). El efecto dilatador directo sobre la arteria coronaria se opone al espasmo arterial de la angina variante. Con dosis mayores se dilatan las arterias de resistencia y las arteriolas, con lo cual disminuye la presión arterial. Sin embargo, el

[4]Nobel descubrió la forma de estabilizar la nitroglicerina con diatomita, lo que le permitió aprovechar sus propiedades explosivas en forma de dinamita, cuya fabricación le proporcionó la fortuna con la que fundó los premios homónimos.

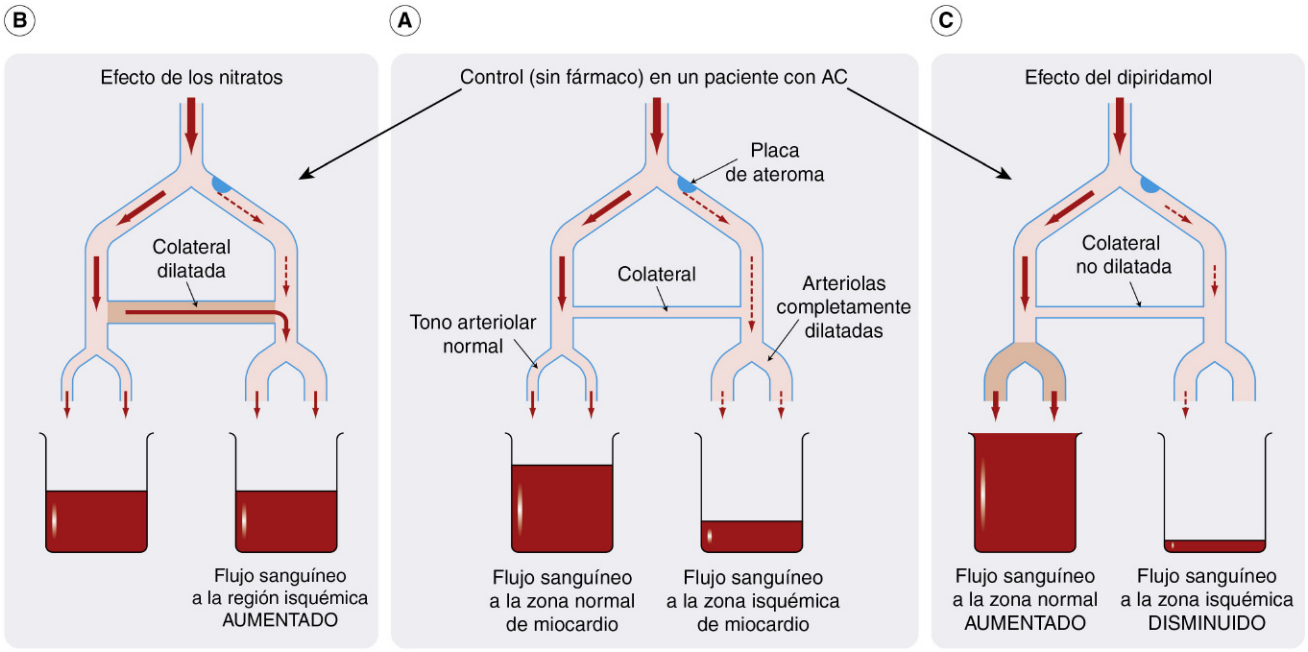


Fig. 21.11 Comparación entre los efectos de los nitratos orgánicos y un vasodilatador arteriolar (dipiridamol) sobre la circulación coronaria. [**A**] Control. [**B**] Los nitratos dilatan los vasos colaterales, favoreciendo la llegada de más sangre a la región mal perfundida (en su mayor parte, por desvío a partir de la región suficientemente perfundida). [**C**] El dipiridamol dilata las arteriolas, aumentando el flujo que atraviesa la región normal a expensas de la región isquémica (donde las arteriolas ya estaban completamente dilatadas). AC, arteriopatía coronaria.

flujo coronario aumenta debido a la vasodilatación coronaria. El consumo miocárdico de oxígeno disminuye debido a la reducción de la precarga y la poscarga cardíacas. Esto, junto con el aumento del flujo sanguíneo coronario, provoca una elevación importante del contenido de oxígeno de la sangre del seno coronario. Los estudios en animales de laboratorio han demostrado que el trinitrato de glicerilo desvía sangre de las zonas normales a las zonas isquémicas del miocardio. El mecanismo consiste en la dilatación de vasos colaterales que permiten eludir los segmentos estenóticos de las arterias coronarias (fig. 21.11).

▼Es interesante comparar este efecto con el de otros vasodilatadores, en especial el **dipiridamol,** que dilatan las arteriolas pero no las colaterales. El dipiridamol es al menos tan eficaz como los nitratos aumentando el flujo coronario en sujetos normales, pero *empeora* la angina. Esto se debe probablemente a que las arteriolas de una región isquémica están completamente dilatadas por la isquemia y la dilatación inducida por el fármaco en las arteriolas de las áreas normales sustrae irrigación a las zonas isquémicas (v. fig. 21.11), provocando lo que se conoce como robo vascular. Este efecto se aprovecha para realizar pruebas farmacológicas de «esfuerzo» administrando dipiridamol por vía intravenosa a pacientes en los que se sospecha una coronariopatía, pero que no pueden realizar ejercicio físico, al tiempo que se controla la perfusión miocárdica y el ECG.

En resumen, la acción antianginosa de los nitratos se debe a:

- Reducción del trabajo cardíaco por disminución de la precarga (venodilatación) y la poscarga (disminución de la reflexión de la onda de pulso), con la consiguiente reducción de la necesidad de oxígeno en el miocardio.
- Redistribución del flujo coronario hacia las zonas isquémicas a través de colaterales.
- Alivio del espasmo coronario.

▼Además de sus efectos sobre el músculo liso, el óxido nítrico (NO) aumenta la frecuencia de relajación del músculo cardíaco (a esto se le ha llamado efecto «*lusiótropo*»). Es probable que los nitratos orgánicos imiten esta acción, que podría ser importante en los pacientes con disfunción diastólica, algo frecuente en la hipertensión arterial y la insuficiencia cardíaca.

Mecanismo de acción

Los nitratos orgánicos liberan NO al metabolizarse. En las concentraciones alcanzadas con el uso terapéutico, esto se produce en un solo paso enzimático, quizá mediante una reacción con grupos sulfidrilo (–SH) tisulares. El NO activa la guanilato ciclasa soluble (v. capítulo 20), aumentando la formación de GMPc, que activa la proteína cinasa G (capítulo 4) y origina una cascada de efectos en el músculo liso que culminan con la desfosforilación de las cadenas ligeras de miosina y el secuestro del Ca^{2+} intracelular, con la consiguiente relajación.

Tolerancia y efectos adversos

Al administrar repetidamente nitratos a preparados de músculo liso *in vitro* se obtiene una relajación cada vez menor, quizá en parte debido a la depleción de grupos –SH libres, aunque los intentos de evitar la tolerancia con fármacos que restablezcan los grupos –SH tisulares no han sido clínicamente eficaces. La tolerancia al efecto antianginoso de los nitratos no es clínicamente significativa con las formulaciones habituales de fármacos de acción corta (p. ej., trinitrato de glicerilo), pero sí lo es con los de acción más prolongada (p. ej., mononitrato de isosorbida) o cuando se administra trinitrato de glicerilo en infusión intravenosa prolongada o mediante la aplicación frecuente de parches transdérmicos de liberación lenta (v. más adelante).

Los principales efectos adversos de los nitratos son consecuencia directa de sus acciones farmacológicas, y entre ellos figuran la hipotensión postural y la cefalea. Esta era la causa de la «enfermedad del lunes por la mañana» de los trabajadores de las fábricas de explosivos. La tolerancia a estos efectos aparece con rapidez, pero se disipa tras un breve período sin contacto con los nitratos (por eso los síntomas aparecían los lunes y no el resto de la semana). La formación de *metahemoglobina,* un producto de la oxidación de la hemoglobina que es ineficaz como transportador de oxígeno, es rara con el uso clínico de nitratos, pero se induce deliberadamente con el **nitrito de amilo** en el tratamiento de la *intoxicación por cianuro,* debido a que la metahemoglobina se une a los iones del cianuro.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Farmacocinética y aspectos farmacéuticos

El trinitrato de glicerilo es inactivado con rapidez por el metabolismo hepático. Se absorbe bien desde la boca y se administra colocando un comprimido bajo la lengua o en forma de pulverizador sublingual, con lo que se obtiene efecto en unos minutos. Si se traga, es ineficaz debido al metabolismo de primer paso hepático. Administrándolo por vía sublingual, el trinitrato se convierte en di- y mononitrato. Su duración de acción efectiva es de unos 30 min. Se absorbe bastante bien a través de la piel, por lo que se puede conseguir un efecto más mantenido al aplicarlo mediante un parche transdérmico. Una vez abierto un bote de comprimidos, su duración es muy corta, ya que el principio activo es volátil y se evapora; los preparados en pulverizador evitan este problema.

La acción del **mononitrato de isosorbida** es más duradera que la del trinitrato de glicerilo debido a que se absorbe y se metaboliza más lentamente, pero sus acciones farmacológicas son similares. Se traga, en lugar de administrarse por vía sublingual, y se toma dos veces al día como profilaxis (generalmente por la mañana y con la comida, para dejar un período de descanso sin nitratos durante la noche, cuando el paciente no hace ejercicio, y evitar así la tolerancia). También existen formas de liberación lenta que se toman una vez al día por la mañana.

Nitratos orgánicos

- Los más importantes son el **trinitrato de glicerilo** y el **mononitrato de isosorbida** de acción prolongada.
- Estos fármacos son vasodilatadores potentes que actúan sobre las venas, reduciendo la precarga cardíaca y la reflexión de la onda arterial para disminuir la poscarga.
- Actúan a través del óxido nítrico (NO), en el que se convierten al metabolizarse. El NO estimula la formación de GMPc y activa, por tanto, la proteína cinasa G, de manera que influye en las proteínas contráctiles (cadenas ligeras de miosina) y la regulación del Ca^{2+}.
- Experimentalmente se ha demostrado tolerancia, que es clínicamente importante cuando se utilizan con frecuencia fármacos de acción prolongada o preparados de liberación mantenida.
- Su eficacia en la angina se debe en parte a la disminución de la carga cardíaca y en parte a la dilatación de vasos coronarios colaterales, con lo que se distribuye de forma más eficaz el flujo coronario. La dilatación de los vasos coronarios contraídos es especialmente beneficiosa en la angina variante.
- Los efectos adversos graves son poco frecuentes; inicialmente pueden aparecer cefalea e hipotensión postural. La sobredosis puede, raras veces, provocar metahemoglobinemia.

Aplicaciones clínicas de los nitratos orgánicos

- Angina estable:
  - Prevención (p. ej., **mononitrato de isosorbida** regular o **trinitrato de glicerilo** sublingual inmediatamente antes del ejercicio)
  - Tratamiento (**trinitrato de glicerilo** sublingual).
- Angina inestable: **trinitrato de glicerilo** intravenoso.
- Insuficiencia cardíaca aguda: **trinitrato de glicerilo** intravenoso.
- Insuficiencia cardíaca crónica: **mononitrato de isosorbida,** con **hidralacina** en pacientes de origen africano (capítulo 22).
- Se están investigando usos relacionados con la relajación de otros músculos lisos (p. ej., uterino, biliar).

ACTIVADORES DE LOS CANALES DE POTASIO

El **nicorandil** combina la activación del canal de potasio K_{ATP} (v. capítulo 4) y la acción nitrovasodilatadora (donante de NO). Es un dilatador arterial y venoso a la vez, y causa efectos secundarios previsibles, como cefaleas, sofocos y mareos. Se utiliza en pacientes que siguen sintomáticos a pesar del tratamiento con otros fármacos, a menudo mientras están en espera de cirugía o angioplastia.

β-BLOQUEANTES

Los β-bloqueantes (v. capítulo 14) son importantes en la profilaxis de la angina estable y en el tratamiento de sujetos con angina inestable. En ambas indicaciones, actúan reduciendo el consumo cardíaco de oxígeno. Asimismo, reducen el riesgo de muerte posterior a un infarto de miocardio, probablemente a través de su acción antiarrítmica. Sus acciones sobre el diámetro de los vasos coronarios son de escasa relevancia, aunque estos fármacos deben evitarse en la angina variante debido al riesgo teórico de que aumenten el espasmo coronario. Sus asombrosamente variadas aplicaciones terapéuticas se resumen, más adelante, en los cuadros clínicos y en el capítulo 14.

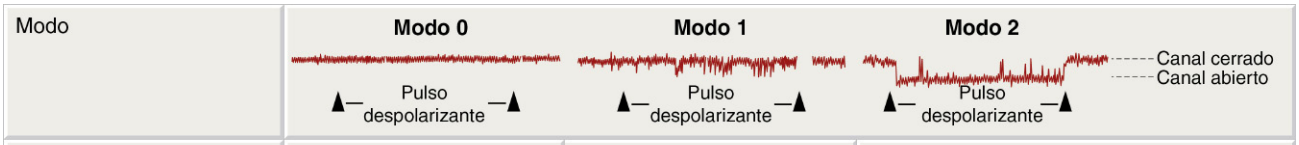
ANTAGONISTAS DEL CALCIO

El término «antagonistas del calcio» se suele aplicar a fármacos que bloquean la entrada de Ca^{2+} en las células a través de los canales de calcio, más que por efectos intracelulares (v. capítulo 4). Algunos autores emplean los términos «bloqueantes de la entrada de Ca^{2+}» o bloqueantes de los canales de calcio para señalar mejor esta distinción. Los antagonistas del calcio más importantes desde el punto de vista terapéutico actúan sobre los canales de tipo L. Los antagonistas del calcio de tipo L son de tres clases químicamente diferentes: *fenilalquilaminas* (p. ej., verapamilo), *dihidropiridinas* (p. ej., **nifedipino, amlodipino**) y *benzotiacepinas* (p. ej., **diltiacem**).

Mecanismos de acción: tipos de canales de calcio

Las propiedades de los canales de calcio controlados por voltaje se han estudiado detalladamente con las técnicas de fijación de voltaje y de *patch-clamp* (v. capítulo 3). Los fármacos de las tres clases mencionadas anteriormente se unen a la subunidad α_1 del canal de calcio de tipo L, pero en lugares distintos, y todos ellos interaccionan alostéricamente entre sí y con el mecanismo de regulación del canal inhibiendo su apertura (v. más adelante; fig. 21.12), lo que reduce la entrada de Ca^{2+}. Muchos antagonistas del calcio muestran dependencia del uso (es decir, bloquean con mayor eficacia las células en donde los canales de calcio son más activos; v. anteriormente la exposición sobre los antiarrítmicos de clase I). Por la misma razón, también muestran acciones bloqueantes dependientes del voltaje y el bloqueo inducido es más intenso cuando la membrana está despolarizada, ya que está facilitada la apertura e inactivación del canal de calcio.

▼ Las dihidropiridinas influyen en la función del canal de calcio de forma compleja, no simplemente a través del taponamiento físico del poro. Esto se comprobó al descubrirse que algunas dihidropiridinas, por ejemplo el BAY K 8644, se fijan en el mismo lugar, pero actúan de forma opuesta, es decir, estimulan la apertura de los canales de calcio regulados por el voltaje. Por tanto, el BAY K 8644 *aumenta* la fuerza de la contracción cardíaca y la *vasoconstricción;* este fármaco es antagonizado competitivamente por el nifedipino. Los canales pueden encontrarse en tres estados distintos, llamados «modos» (v. fig. 21.12). Cuando un canal se encuentra en el modo 0 no se abre en respuesta a la despolarización; en el modo 1, la despolarización produce una baja probabilidad de apertura y cada apertura es breve. En el modo 2, la despolarización da lugar a una alta probabilidad de apertura y cada apertura es prolongada. En condiciones normales, alrededor del



Modo	Modo 0	Modo 1	Modo 2
Probabilidad de apertura	Cero	Baja	Alta
Favorecida por	DHP antagonistas		DHP agonistas
% del tiempo que permanece normalmente en este modo	<1%	~70%	~30%

Fig. 21.12 Modos de comportamiento de los canales de calcio. Los trazados corresponden a registros de *patch-clamp* (v. capítulo 3) de la apertura individual de canales de calcio (deflexiones hacia abajo) en un parche de membrana de una célula muscular cardíaca. Al comenzar cada trazado se aplica un pulso despolarizante que aumenta la probabilidad de apertura del canal. Cuando el canal se encuentra en modo 1 (centro), esto provoca aperturas breves; en el modo 2 (derecha), el canal se mantiene abierto durante la mayor parte del tiempo que se mantiene ese grado de despolarización; en el modo 0 (izquierda), no se abre en absoluto. En condiciones normales, en ausencia de fármaco, el canal permanece la mayor parte del tiempo en los modos 1 y 0 y rara vez pasa a modo 2. DHP, dihidropiridina. *(Modificado de Hess et al. 1984 Nature 311, 538-544.)*

70% de los canales se encuentran en modo 1 en un momento dado y solo el 1% o menos en el modo 0; cada canal va alternando al azar y de forma bastante lenta entre los tres modos. Las dihidropiridinas de tipo antagonista se fijan selectivamente a los canales en modo 0, lo que favorece este estado cerrado, mientras que las agonistas se fijan selectivamente a los canales en modo 2 (v. fig. 21.12). Este tipo de modulación bidireccional recuerda al fenómeno observado en la interacción entre el ácido gammaaminobutírico (GABA) y las benzodiacepinas (capítulo 44), e invita a especular sobre la posible existencia de uno o más mediadores endógenos semejantes a las dihidropiridinas con función reguladora sobre la entrada de Ca^{2+}.

El **mibefradil** se distingue por bloquear los canales de tipo T además de los tipo L a concentraciones terapéuticas, pero se retiró de uso clínico debido a sus interacciones farmacológicas al interferir en el metabolismo de otros fármacos. La **etosuximida** (utilizada para tratar las crisis de ausencia; capítulo 45) también bloquea los canales de tipo T en las neuronas talámicas y reticulares.

Efectos farmacológicos

Los antagonistas del calcio ejercen sus principales acciones terapéuticas sobre el músculo cardíaco y liso. El verapamilo actúa preferentemente sobre el corazón, mientras que la mayoría de las dihidropiridinas (p. ej., nifedipino) actúan más sobre el músculo liso que sobre el corazón. El diltiacem posee una actividad intermedia.

Acciones cardíacas

Ya se han estudiado los efectos antiarrítmicos del verapamilo y del diltiacem. Los antagonistas del calcio pueden provocar bloqueos AV y reducir la frecuencia cardíaca al actuar sobre los tejidos de conducción, pero este efecto es contrarrestado por un aumento reflejo de la actividad simpática, secundario a los efectos vasodilatadores. Por ejemplo, el nifedipino provoca típicamente una taquicardia refleja; el diltiacem modifica poco o nada la frecuencia cardíaca y el verapamilo reduce la frecuencia cardíaca. Los antagonistas del calcio también presentan un efecto inótropo negativo, debido a la inhibición de la entrada de Ca^{2+} durante la meseta del potencial de acción. El verapamilo posee una mayor actividad inótropa negativa y está, por tanto, contraindicado en la insuficiencia cardíaca, mientras que el amlodipino no incrementa la mortalidad cardiovascular en los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica grave.

Músculo liso vascular

Los antagonistas del calcio producen una vasodilatación arterial/arteriolar generalizada, reduciendo la presión arterial, pero no actúan apenas sobre las venas. Actúan sobre todos los lechos vasculares, aunque los efectos regionales varían considerablemente de un fármaco a otro. Provocan vasodilatación coronaria, por lo que se utilizan en pacientes con espasmo coronario (angina variante). Los antagonistas del calcio también relajan otros tipos de músculo liso (p. ej., sistema biliar, aparato urinario y útero), pero estos efectos tienen menor importancia terapéutica que sus acciones sobre el músculo liso vascular.

Protección de tejidos isquémicos

Existen razones teóricas (v. fig. 21.8) por las que los antagonistas del calcio podrían ejercer un efecto citoprotector en tejidos isquémicos (v. capítulo 40) y resultar, por tanto, útiles en el tratamiento de infartos de miocardio y accidentes cerebrovasculares. Sin embargo, los estudios clínicos aleatorizados han obtenido resultados desalentadores, con indicios escasos o nulos acerca de los efectos beneficiosos (o perjudiciales) de los antagonistas del calcio sobre la morbimortalidad cardiovascular en todos los grupos de pacientes, con excepción de los hipertensos, en los que estos antagonistas tienen unos efectos beneficiosos comparables a los de otros fármacos antihipertensivos (v. capítulo 22). El **nimodipino** presenta una cierta selectividad por la vasculatura cerebral y hay pruebas de que reduce el vasoespasmo cerebral secundario a una hemorragia subaracnoidea.

Farmacocinética

Los antagonistas del calcio utilizados clínicamente se absorben bien por el tubo digestivo y se administran por vía oral, salvo en algunas indicaciones especiales, como la hemorragia subaracnoidea, para la que existen preparados intravenosos. Son ampliamente metabolizados. Las diferencias farmacocinéticas entre los distintos fármacos y preparados farmacéuticos son clínicamente importantes, ya que determinan el intervalo entre dosis y la intensidad de algunos de los efectos adversos, como cefaleas y sofocos. El amlodipino posee una semivida de eliminación prolongada y se administra una vez al día, mientras que el nifedipino, el diltiacem y el verapamilo, con semividas de eliminación más cortas, se administran con mayor frecuencia o se formulan en preparados de liberación lenta para poder tomarlos una vez al día.

Efectos adversos

La mayor parte de los efectos adversos de los antagonistas del calcio son una extensión de sus acciones farmacológicas. Las dihidropiridinas de vida corta originan sofocos y cefaleas debido a su acción vasodilatadora y, cuando se utilizan crónicamente, a menudo provocan edemas maleolares, debido a la dilatación arteriolar y al aumento de permeabilidad de las vénulas poscapilares. El verapamilo puede causar estreñimiento, probablemente por sus efectos sobre los canales de calcio de los nervios gastrointestinales o del músculo liso. Los efectos sobre el ritmo cardíaco (p. ej., bloqueo cardíaco) y la fuerza de contracción (p. ej., empeoramiento de la insuficiencia cardíaca) se han estudiado anteriormente.

Además de estos efectos predecibles, los antagonistas del calcio, como clase, tienen pocos efectos adversos idiosincrásicos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Antagonistas del calcio

- Bloquean la entrada de Ca^{2+} al impedir la apertura de los canales de calcio regulados por el voltaje de tipo L y T.
- Existen tres clases principales de antagonistas de tipo L, representadas por el **verapamilo,** el **diltiacem** y las dihidropiridinas (p. ej., **nifedipino**).
- Actúan principalmente sobre el músculo cardíaco y liso, inhibiendo la entrada de Ca^{2+} producida por la despolarización en estos tejidos.
- La selectividad entre los músculos cardíaco y liso varía: el **verapamilo** es relativamente cardioselectivo, el **nifedipino** es relativamente selectivo del músculo liso y el diltiacem es intermedio.
- El efecto vasodilatador (sobre todo de las dihidropiridinas) afecta principalmente a los vasos de resistencia, con lo que disminuye la poscarga. Los antagonistas del calcio dilatan también los vasos coronarios, una acción importante en la angina variante.
- Efectos cardíacos **(verapamilo, diltiacem);** acción antiarrítmica (sobre todo, en taquicardias auriculares) debida a la reducción de la conducción auriculoventricular; reducción de la contractilidad.
- Aplicaciones clínicas:
  - Antiarrítmicos (en especial, **verapamilo**).
  - Angina (p. ej., **diltiacem**).
  - **Hipertensión arterial (principalmente, dihidropiridinas).**
- Los efectos adversos consisten en cefaleas, estreñimiento **(verapamilo)** y edemas maleolares (dihidropiridinas). Existe un cierto riesgo de insuficiencia o bloqueo cardíaco, sobre todo con **verapamilo.**

Aplicaciones clínicas de los antagonistas del calcio

- Arritmias **(verapamilo):**
  - Reducción de la frecuencia ventricular en la fibrilación auricular.
  - Prevención de la recurrencia de las taquicardias supraventriculares (TSV) (la administración intravenosa de **verapamilo** para detener los episodios de TSV ha sido sustituida por la de **adenosina**).
- Hipertensión arterial: generalmente una dihidropiridina (como el **amlodipino** o el **nifedipino** de liberación lenta; capítulo 22).
- Prevención de la angina (generalmente una **dihidropiridina** o **diltiacem**).

BIBLIOGRAFÍA Y LECTURAS RECOMENDADAS

Lecturas recomendadas

Fink, M., Noble, D., 2010. Pharmacodynamic effects in the cardiovascular system: the modeller's view. Basic Clin. Pharmacol. Toxicol. 106, 243-249.

Jones, D.A., Timmis, A., Wragg, A., 2013. Novel drugs for treating angina. BMJ 347, 34-37. *(Useful summary of drugs currently available, including recent introductions)*

Mann, D.L., Zipes, D.P., Libby, P., Bonow, R.O., 2014. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. tenth ed. Saunders/Elsevier, Philadelphia.

Opie, L.H., Gersh, B.J., 2013. Drugs for the Heart. eighth ed. Saunders/Elsevier, Philadelphia.

Aspectos específicos

Aspectos fisiológicos y fisiopatológicos

Bagrov, A.Y., Shapiro, J.I., Fedorova, O.V., 2009. Endogenous cardiotonic steroids: physiology, pharmacology, and novel therapeutic targets. Pharmacol. Rev. 61, 9-38. (*Reviews physiological interactions between CTS and other regulatory systems that may be important in the pathophysiology of essential hypertension, pre-eclampsia, end-stage renal disease, congestive heart failure and diabetes*)

Gross, G.J., Auchampach, J.A., 2007. Reperfusion injury: does it exist? J. Mol. Cell. Cardiol. 42, 12-18. (*Mounting evidence supports the concept of reperfusion injury, based on work conducted with adenosine and opioid receptor ligands, and the discovery of 'postconditioning' [POC] and of the reperfusion injury salvage kinase [RISK] signalling pathway)*

Noble, D., 2008. Computational models of the heart and their use in assessing the actions of drugs. J. Pharmacol. Sci. 107, 107-117. (*Models of cardiac cells are sufficiently well developed to answer questions concerning the actions of drugs such as ranolazine, a recently introduced blocker of perisistent sodium current, on repolarisation and the initiation of arrhythmias*)

Potter, L.R., Yoder, A.R., Flora, D.R., et al., 2009. Natriuretic peptides: their structures, receptors, physiologic functions and therapeutic applications. Handb. Exp. Pharmacol. 191, 341-366. (*Reviews the history, structure, function and clinical applications of natriuretic peptides and their receptors*)

Richards, A.M., 2009. Therapeutic potential of infused cardiac natriuretic peptides in myocardial infarction. Heart 95, 1299-1300. (*Editorial on this controversial issue*)

Rockman, H.A., Koch, W.J., Lefkowitz, R.J., 2002. Seven-transmembrane-spanning receptors and heart function. Nature 415, 206-212.

Schoner, W., Scheiner-Bobis, G., 2007. Endogenous and exogenous cardiac glycosides: their roles in hypertension, salt metabolism, and cell growth. Am. J. Physiol. Cell Physiol. 293, C509-C536. (*Review: touches on anticancer potential also*)

Seddon, M., Melikian, N., Dworakowski, R., et al., 2009. Effects of neuronal nitric oxide synthase on human coronary artery diameter and blood flow in vivo. Circulation 119, 2656-2662. (*Local nNOS-derived NO regulates basal blood flow in the human coronary vascular bed, whereas substance P-stimulated vasodilatation is eNOS mediated*)

Welsh, M.J., Hoshi, T., 1995. Molecular cardiology — ion channels lose the rhythm. Nature 376, 640-641. (*Commentary on Ward-Romano syndrome*)

Aspectos terapéuticos

COMMIT Collaborative Group, 2005. Early intravenous then oral metoprolol in 45852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. Lancet 366, 1622-1632. (*Early β blockade reduced ventricular fibrillation and reinfarction, benefits that were offset by increased cardiogenic shock in patients with signs of heart failure; see accompanying comment by Sabatine, M.S., 1587-1589 in the same issue*)

Fox, K., Ford, I., Steg, P.G., et al., 2008. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 372, 807-816. (*Ivabradine does not improve cardiac outcomes in all patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction, but improved outcome in patients with heart rates >70 bpm. See also adjacent paper: Fox, K., et al., 2008. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. Lancet 372, 817-821*)

Hohnloser, S.H., Crijns, H.J., van Eickels, M., et al., 2009. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. N. Engl. J. Med. 360, 668-678. (*4628 patients with atrial fibrillation who had additional risk factors for death; those randomised to dronedarone had fewer hospitalisations due to cardiovascular events and longer survival*)

ISIS-4 Collaborative Group, 1995. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58050 patients with suspected acute myocardial infarction. Lancet 345, 669-685. (*Impressive trial: disappointing results! Magnesium was ineffective; oral nitrate did not reduce 1-month mortality*)

Køber, L., Torp-Pedersen, C., McMurray, J.J.V., et al., 2008. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. N. Engl. J. Med. 358, 2678-2687.

Rahimtoola, S.H., 2004. Digitalis therapy for patients in clinical heart failure. Circulation 109, 2942-2946. (*Review*)

Roden, D.M., 2004. Drug therapy: drug-induced prolongation of the QT interval. N. Engl. J. Med. 350, 1013-1022. (*Adverse effect of great concern in drug development*)

Ruskin, J.N., 1989. The cardiac arrhythmia suppression trial (CAST). N. Engl. J. Med. 321, 386-388. (*Enormously influential trial showing increased mortality with active treatment despite suppression of dysrhythmia*)

22 Sistema vascular

RESUMEN

Este capítulo se ocupa de la farmacología de los vasos sanguíneos. Las paredes de arterias, arteriolas, vénulas y venas contienen músculo liso, cuyo estado de contracción está regulado por las hormonas circulantes y los mediadores liberados localmente por terminaciones nerviosas simpáticas (capítulo 13) y células endoteliales. En el capítulo 4 se describe la regulación de las concentraciones intracelulares de Ca^{2+} en el músculo liso vascular. En este capítulo nos ocuparemos del control del músculo liso vascular por el endotelio y el sistema renina-angiotensina, así como de las acciones de los fármacos vasoconstrictores y vasodilatadores. Por último, estudiaremos brevemente los usos clínicos de los fármacos vasoactivos en algunas enfermedades importantes, concretamente en la hipertensión arterial (tanto pulmonar como sistémica), la insuficiencia cardíaca, el choque, la vasculopatía periférica y la enfermedad de Raynaud. La utilización de fármacos vasoactivos para tratar la angina se estudia en el capítulo 21.

INTRODUCCIÓN

Las acciones de los fármacos sobre el sistema cardiovascular pueden diferenciarse en virtud de sus efectos sobre:

- La resistencia vascular sistémica («periférica») total, uno de los principales determinantes de la presión arterial.
- La resistencia de los lechos vasculares individuales, que determina la distribución local del flujo sanguíneo a los diversos órganos y dentro de ellos; tales efectos son importantes para el tratamiento farmacológico de la angina (capítulo 21), el fenómeno de Raynaud, la hipertensión pulmonar y el choque circulatorio.
- La distensibilidad aórtica y la reflexión de la onda de pulso, que tienen importancia para el tratamiento de la hipertensión, la insuficiencia cardíaca y la angina.
- El tono venoso y el volumen sanguíneo (la «plenitud» de la circulación) que, combinados, determinan la presión venosa central y que son importantes para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca y la angina; los diuréticos (que reducen el volumen sanguíneo) se analizan en el capítulo 29.
- El ateroma (capítulo 23) y la trombosis (capítulo 24).
- La formación de nuevos vasos (angiogénesis), importante, por ejemplo, en la retinopatía diabética (capítulo 31) y en el tratamiento de los procesos neoplásicos (capítulo 56).

Los efectos de los fármacos considerados en este capítulo son causados por acciones sobre las células de músculo liso vascular. Al igual que otros músculos, el músculo liso vascular se contrae cuando el calcio del citoplasma ($[Ca^{2+}]_i$) se eleva, aunque el acoplamiento entre la $[Ca^{2+}]_i$ y la contracción no es tan estricto como en el músculo estriado o el músculo cardíaco (v. capítulo 4). Los vasoconstrictores y vasodilatadores actúan aumentando o reduciendo la $[Ca^{2+}]_i$ y/o alterando la sensibilidad del mecanismo de la contracción a la $[Ca^{2+}]_i$. En la figura 4.10 se resumen los mecanismos celulares que se ven implicados en el control de la contracción y la relajación del músculo liso. La regulación del tono del músculo liso vascular por parte de diversos mediadores se describe en otros capítulos (noradrenalina en el capítulo 14, 5-HT en el 15, prostanoides en el 17, óxido nítrico [NO] en el 20, péptidos natriuréticos cardíacos en el 21 y hormona antidiurética en el 33). En el presente capítulo nos centraremos en los mediadores derivados del endotelio y en el sistema renina-angiotensina-aldosterona, antes de pasar a la descripción de los fármacos vasoactivos y de sus aplicaciones en algunos de los más importantes trastornos clínicos (hipertensión, insuficiencia cardíaca, choque, enfermedad vascular periférica y enfermedad de Raynaud).

ESTRUCTURA Y FUNCIÓN VASCULARES

La sangre se impulsa con cada latido desde el ventrículo izquierdo hacia la aorta, desde donde fluye rápidamente a los órganos a través de arterias conductoras de gran calibre. La progresiva ramificación da lugar a arterias cada vez más musculares, que finalizan en arteriolas (cuyo endotelio se rodea de una capa de músculo liso de una célula de espesor) y capilares (tubos desnudos de endotelio) donde tiene lugar el intercambio de gases y nutrientes. Los capilares se van agrupando hasta formar vénulas poscapilares, vénulas y venas cada vez más grandes que conducen la sangre, a través de la vena cava, hasta el corazón derecho. La sangre desoxigenada impulsada por el ventrículo derecho viaja por la arteria pulmonar, los capilares pulmonares y las venas pulmonares, y regresa a la aurícula izquierda.[1] Las arteriolas y las arterias musculares pequeñas son los principales vasos de resistencia, mientras que las venas son vasos de capacidad que contienen una fracción significativa del volumen sanguíneo total. En relación con la función cardíaca, por tanto, las arterias y las arteriolas regulan la *poscarga,* mientras que las venas y los vasos pulmonares regulan la *precarga* de los ventrículos (v. capítulo 21).

Las propiedades viscoelásticas de las grandes arterias conductoras determinan la distensibilidad arterial (es decir, el grado en que aumenta el volumen del sistema arterial al hacerlo la presión). Este factor es importante en un sistema circulatorio propulsado por una bomba intermitente como el corazón. La sangre expulsada del ventrículo izquierdo se acomoda por la distensión del sistema arterial, que absorbe las pulsaciones del gasto cardíaco y proporciona un flujo relativamente constante a los tejidos. Cuanto mayor sea la distensibilidad de la aorta, más eficazmente podrá amortiguar las fluctuaciones[2] y menor

[1]William Harvey (médico del rey Carlos I de Inglaterra) dedujo la circulación de la sangre a partir de experimentos cuantitativos de gran elegancia mucho antes de que la invención del microscopio permitiera confirmar visualmente los minúsculos vasos que había predicho. Este triunfo intelectual no le supuso ningún beneficio para su reputación médica, y Aubrey escribió que «su consulta perdió mucho público y el vulgo le consideraba un chiflado». *Plus ça change…*

[2]Esta acción de acolchado se denomina efecto «*windkessel*». El mismo principio se empleó para conseguir un flujo constante en vez de intermitente en los antiguos extintores.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

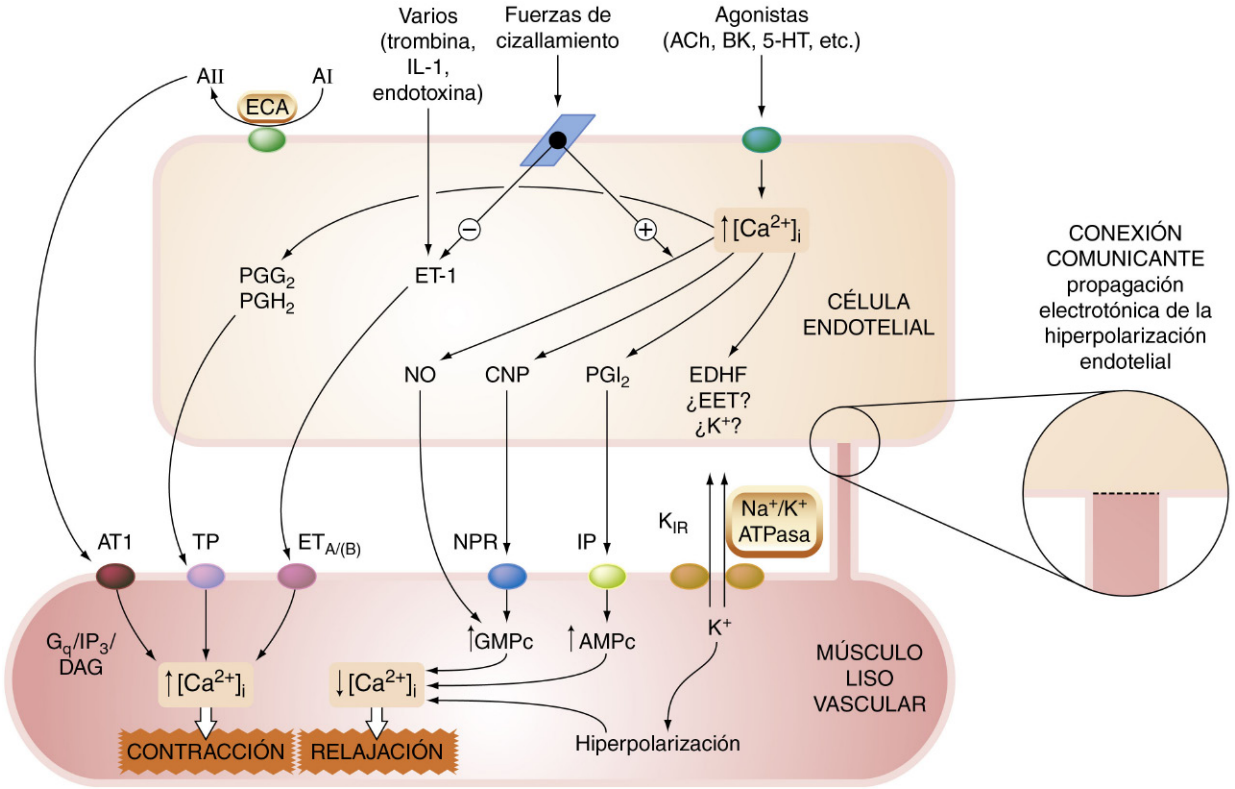


Fig. 22.1 Mediadores derivados del endotelio. El esquema muestra algunos de los principales mediadores constrictores y relajantes derivados del endotelio; muchos (si no todos) de los vasoconstrictores también inducen la mitogénesis sobre el músculo liso, mientras que los vasodilatadores suelen inhibirla. A, angiotensina; ACh, acetilcolina; AT_1, receptor de angiotensina AT_1; BK, bradicinina; CNP, péptido natriurético C; DAG, diacilglicerol; ECA, enzima de conversión de la angiotensina; EDHF, factor hiperpolarizante derivado del endotelio; EET, ácido epoxieicosatetraenoico; ET-1, endotelina 1; $ET_{A/(B)}$, receptores de endotelina A (y B); G_q, proteínas G; 5-HT, 5-hidroxitriptamina; IL-1, interleucina 1; IP, receptor de prostanoides I; IP_3, inositol 1,4,5-trifosfato; K_{IR}, canal de potasio con rectificación de entrada; Na^+/K^+ ATPasa, bomba electrogénica; NO, óxido nítrico; NPR, receptor de péptido natriurético; PG, prostaglandina; TP, receptor de prostanoides T.

será la oscilación de la presión arterial con cada latido (es decir, la diferencia entre las presiones sistólica y diastólica o «presión del pulso»). La reflexión[3] de la onda de presión a partir de los puntos de ramificación del árbol vascular también mantiene la presión arterial durante la diástole. En personas jóvenes, esto ayuda a mantener una perfusión constante de los órganos vitales, como el riñón, durante la diástole.

Sin embargo, una reflexión excesiva puede aumentar patológicamente la presión sistólica aórtica, porque, cuanto menor es la distensibilidad de la aorta, mayor es la velocidad de la onda de pulso. En consecuencia, las ondas de presión de retorno (reflejadas) colisionan antes en el ciclo cardíaco con la onda de pulso anterógrada del siguiente latido. Esto ocurre con el endurecimiento de la aorta debido a la pérdida de elastina con la edad, en particular en sujetos con hipertensión arterial en los que la elastina se sustituye por colágeno no elástico. El trabajo cardíaco (v. capítulo 21) puede reducirse al aumentar la distensibilidad arterial o disminuir la reflexión de la onda arterial (ambas reducen la presión diferencial), aunque el gasto cardíaco y la presión arterial media no se modifiquen. En personas mayores de 55 años, la presión del pulso y la rigidez aórtica son factores de riesgo importantes para la aparición de cardiopatías.

[3]Piense en las ondas que se forman al sentarse en una bañera llena de agua: al llegar al otro extremo, esas ondas se reflejan, y se encuentran con las que vienen en sentido contrario.

CONTROL DEL TONO DEL MÚSCULO LISO VASCULAR

Dos importantes sistemas fisiológicos que regulan el tono vascular merecen especial atención: el endotelio vascular y el sistema renina-angiotensina.

ENDOTELIO VASCULAR

El descubrimiento de que el endotelio vascular no solo actúa como una barrera pasiva entre el plasma y el líquido extracelular, sino también como una fuente de numerosos mediadores químicos potentes, ha abierto un nuevo capítulo en nuestro conocimiento del control vascular. Estos mediadores controlan activamente el músculo liso contiguo, además de influir en la función de las plaquetas y células mononucleares: las funciones del endotelio en la hemostasia y la trombosis se estudian en el capítulo 24. Intervienen diversos tipos de mediadores (fig. 22.1):

- *Prostanoides* (v. capítulo 17). En 1976, el descubrimiento de la prostaglandina I_2 (PGI_2, prostaciclina) por parte de Bunting, Gryglewski, Moncada y Vane fue el primer paso. Este mediador, que actúa sobre los receptores de prostanoides I (capítulo 17), relaja el músculo liso e inhibe la agregación plaquetaria al activar la adenilato ciclasa. Las células endoteliales de la microvasculatura sintetizan PGE_2, que es un vasodilatador directo

Músculo liso vascular

- El músculo liso vascular está controlado por mediadores secretados por los nervios simpáticos (capítulos 21 y 14) y por el endotelio vascular, así como por hormonas circulantes.
- La contracción de las células musculares lisas se inicia por una elevación de la $[Ca^{2+}]_i$, que activa la cinasa de la cadena ligera de miosina y produce la fosforilación de la miosina, o por la sensibilización de los miofilamentos al Ca^{2+} debido a la inhibición de la miosina fosfatasa (v. capítulo 4).
- A través de uno o más mecanismos, los fármacos que causan contracción pueden:
  - Liberar el Ca^{2+} intracelular mediante inositol trifosfato.
  - Despolarizar la membrana, abriendo canales de calcio regulados por el voltaje y provocando la entrada de Ca^{2+}.
  - Aumentar la sensibilidad al Ca^{2+} al actuar sobre la cinasa de la cadena ligera de miosina y/o la fosfatasa de miosina (v. capítulo 4, fig. 4.9).
- Los fármacos provocan relajación:
  - Al inhibir la entrada de Ca^{2+} a través de canales de calcio regulados por el voltaje, bien directamente (p. ej., **nifedipino**), bien indirectamente a través de una hiperpolarización de la membrana (activadores de los canales de potasio, como el metabolito activo del **minoxidilo**).
  - Al aumentar la concentración intracelular de AMPc o GMPc: el AMPc inactiva la cinasa de la cadena ligera de miosina y facilita la salida de Ca^{2+}; el GMPc se opone a los incrementos de la $[Ca^{2+}]_i$ inducidos por agonistas.

e inhibe la liberación de noradrenalina por las terminaciones nerviosas simpáticas y carece del efecto de PGI_2 sobre las plaquetas. Los intermediarios endoperóxidos de las prostaglandinas (PGG_2, PGH_2) son factores constrictores derivados del endotelio que actúan a través de receptores TP (prostanoides T) de tromboxano (TX).

- *Óxido nítrico (NO)* (v. capítulo 20). Furchgott y Zawadzki descubrieron en 1980 un *factor relajante derivado del endotelio* (EDRF) que posteriormente fue identificado como óxido nítrico (NO) por los grupos de Moncada e Ignarro (v. fig. 20.2). Estos hallazgos ampliaron enormemente nuestra comprensión de la función endotelial. El NO activa la guanilato ciclasa. Se libera continuamente en los vasos de resistencia, lo que da lugar a un tono vasodilatador, e interviene en el control fisiológico de la presión arterial. Además de producir relajación vascular, inhibe la proliferación de las células del músculo liso vascular, inhibe la adhesión y la agregación plaquetarias, e inhibe la adhesión y la migración de los monocitos; por todo ello, puede proteger a los vasos sanguíneos del desarrollo de ateromas y trombosis (v. capítulos 23 y 24).
- *Péptidos.* El endotelio secreta varios péptidos vasoactivos (v. capítulo 18 para consultar los mecanismos generales de la secreción de péptidos). El *péptido natriurético C,* (capítulo 21) y la *adrenomedulina* (un péptido vasodilatador descubierto inicialmente en un tumor suprarrenal, un feocromocitoma, pero que se expresa en muchos tejidos, incluido el endotelio vascular) son vasodilatadores que actúan, respectivamente, a través de GMPc y AMPc. La *angiotensina II,* formada por la enzima de conversión de la angiotensina (ECA) en la superficie de las células endoteliales (v. más adelante), y la *endotelina* son potentes péptidos vasoconstrictores derivados del endotelio.
- *Factores de hiperpolarización derivados del endotelio (EDHF).* Tanto la PGI_2 como el NO hiperpolarizan el músculo liso vascular, lo que puede contribuir a sus efectos relajantes. No obstante, en algunos vasos, la dilatación dependiente del endotelio y la hiperpolarización en respuesta a diversos mediadores (como la acetilcolina y la bradicinina) se mantienen incluso en ausencia de síntesis de prostaglandina y NO. Varios mediadores derivados de endotelio pueden contribuir en este proceso. Cabe citar, entre ellos, los *ácidos epoxieicosatrienoicos* (EET, derivados de enzimas del citocromo P450), diversos productos de la lipooxigenasa (LOX), el *peróxido de hidrógeno* (H_2O_2), el *monóxido de carbono* (CO), el *sulfuro de hidrógeno* (H_2S) y el *péptido natriurético C* (CNP) (v. Félétou y Vanhoutte, 2009). Estos autores definen un «factor hiperpolarizante derivado del endotelio» (EDHF) adicional diferenciado de estos mediadores y dependiente de los canales de potasio activados por calcio (K_{Ca}) en las células endoteliales. Como su nombre indica, estos canales son activados por aumento de la $[Ca^{2+}]_i$ en la célula endotelial.

Además de secretar mediadores vasoactivos, las células endoteliales expresan varias enzimas y mecanismos de transporte que actúan sobre hormonas circulantes y que son dianas importantes para la acción de los fármacos. La enzima de conversión de la angiotensina (ECA) es un ejemplo especialmente destacado (v. más adelante y figs. 22.4 y 22.5).

Muchos mediadores derivados del endotelio son antagonistas entre sí, por lo que configuran una imagen de jugadores de *rugby* rivales empujando en sentidos opuestos en una melé: ¡en momentos de exasperación, uno se pregunta si todo esto tiene algún sentido o si es que el diseñador no acababa de decidirse! Es importante distinguir entre los mecanismos que están tónicamente activos en los vasos de resistencia en situación normal, como es el caso del sistema nervioso noradrenérgico (capítulo 14), del NO (capítulo 20) y, quizá, de la endotelina (v. más adelante), y los que se ponen en marcha solo en respuesta a una lesión, inflamación, etc., como la PGI_2. Algunos de este último grupo podrían ser funcionalmente redundantes y quizá representen vestigios de mecanismos que fueron importantes en nuestros antecesores evolutivos, o bien simplemente estén tomándose un respiro en el banquillo y están listos para entrar en acción cuando se les ordena al producirse alguna lesión vascular. Los indicios de este papel «de refuerzo» provienen, por ejemplo, de ratones que carecen del receptor de prostanoides I (IP) para PGI_2, que presentan una presión arterial normal y no desarrollan trombosis espontáneas, si bien son más vulnerables ante estímulos vasoconstrictores y trombóticos que sus homólogos de tipo natural (Murata et al., 1997).

EL ENDOTELIO EN LA ANGIOGÉNESIS

Como se mencionó en el capítulo 8, la función de barrera del endotelio vascular difiere mucho en los órganos y su desarrollo durante la angiogénesis es controlado por diversos factores de crecimiento, incluidos el *factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF),* y algunos factores específicos de tejidos, como el VEGF de las glándulas endocrinas. Estos factores intervienen en los procesos de reparación y en situaciones patológicas, como el crecimiento tumoral y la neovascularización ocular (una señalada causa de ceguera en los pacientes con diabetes mellitus). El desarrollo de nuevos fármacos y otros tratamientos (como la terapia génica; capítulo 59) dirigidos contra estos factores y sus receptores podría deparar grandes frutos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 22.1 Distribución de las endotelinas y de los receptores de endotelina en diversos tejidos[a]

Tejidos	Endotelinas 1	Endotelinas 2	Endotelinas 3	Receptores de endotelinas ET_A	Receptores de endotelinas ET_B
Tejido vascular					
Endotelio	++++				+
Músculo liso	+			++	
Cerebro	+++		+	+	+++
Riñón	++	++	+	+	++
Intestino	+	+	+++	+	+++
Glándula suprarrenal	+		+++	+	++

[a]Niveles de expresión de endotelinas o del ARNm del receptor y/o de endotelinas inmunorreactivas: ++++, muy alto; +++, alto; ++, moderado; +, bajo.
Adaptado de Masaki T 1993 Endocr Rev 14, 256–268.

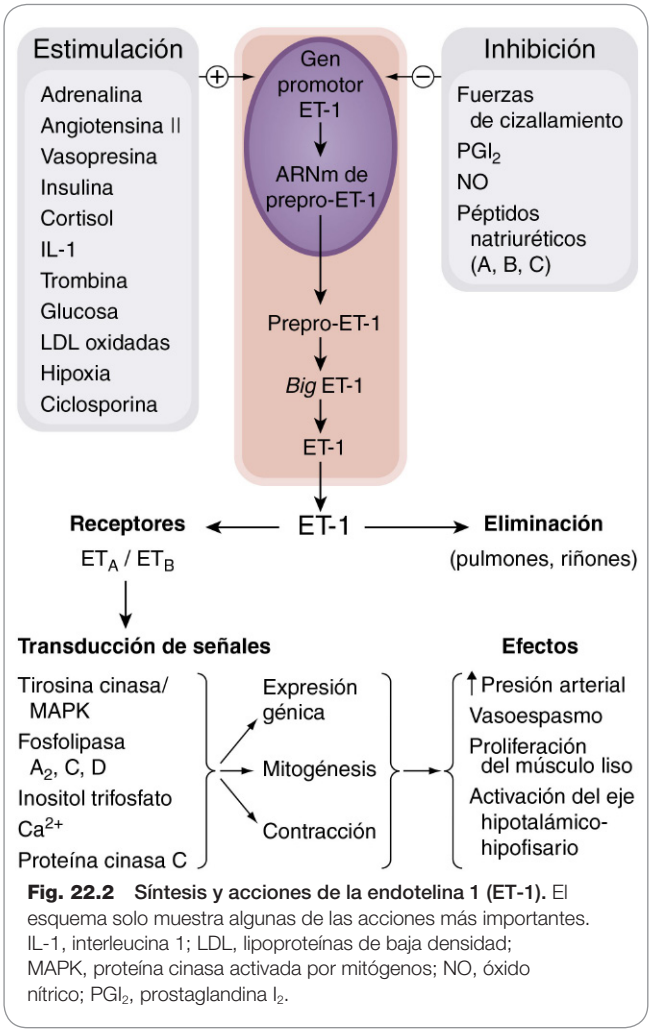


Fig. 22.2 Síntesis y acciones de la endotelina 1 (ET-1). El esquema solo muestra algunas de las acciones más importantes. IL-1, interleucina 1; LDL, lipoproteínas de baja densidad; MAPK, proteína cinasa activada por mitógenos; NO, óxido nítrico; PGI_2, prostaglandina I_2.

ENDOTELINA

Descubrimiento, biosíntesis y secreción

Hickey et al. describieron en 1985 un factor vasoconstrictor producido por células endoteliales cultivadas. Este factor fue identificado como la endotelina, un péptido de 21 aminoácidos, por Yanagisawa et al. (1988), quienes en un tiempo extremadamente breve lograron aislar, analizar y clonar el gen de este péptido, que en aquel momento era el vasoconstrictor más potente conocido.[4]

▼Tres genes codifican secuencias diferentes (ET-1, ET-2 y ET-3), todas ellas con un aspecto distintivo en «cayado de pastor», condicionado por dos puentes disulfuro internos. Estas tres isoformas se expresan de manera diferente en órganos como el cerebro y las glándulas adrenales (tabla 22.1), lo cual indica que la endotelina tiene funciones más allá del sistema cardiovascular, algo que confirman observaciones en ratones, en los que el gen que codifica la ET-1 está alterado (v. más adelante). La ET-1 es la única endotelina presente en las células endoteliales y se expresa también en muchos otros tejidos. Su síntesis y acciones se resumen esquemáticamente en la figura 22.2. La ET-2 posee una distribución mucho menos amplia, pero está presente en el riñón y el intestino. La ET-3 se localiza en cerebro, pulmón, intestino y glándula suprarrenal. La ET-1 se sintetiza a partir de una molécula precursora de 212 aminoácidos (prepro-ET), que se procesa a ET-1 «grande», denominada *big ET-1* y, finalmente, se escinde por una enzima de conversión de la endotelina, dando lugar a la ET-1. La escisión no se produce en la posición Lis-Arg o Arg-Arg habitual (v. capítulo 18), sino en un par Trp-Val, por lo que se trata de una endopeptidasa muy atípica. Esta enzima de conversión es una metaloproteasa y es inhibida por el **fosforamidón** (utilizado en investigación farmacológica, pero no en terapéutica). La *big ET-1* se convierte en ET-1 intracelularmente y también en la superficie de las células endoteliales y musculares lisas.

La síntesis de endotelina se estimula por muchos mediadores vasoconstrictores que se liberan debido a traumatismos o inflamación: plaquetas activadas, endotoxina, trombina, diversas citocinas y factores de crecimiento, angiotensina II, hormona antidiurética (ADH), adrenalina, insulina, hipoxia y fuerzas de cizallamiento bajas. Entre los inhibidores de la síntesis de ET figuran: NO, péptidos natriuréticos, PGE_2, PGI_2, heparina y fuerzas de cizallamiento altas.

El proceso de liberación de ET-1 no se conoce bien. Existen evidencias de que la ET-1 preformada puede almacenarse en las células endoteliales, aunque probablemente no en los gránulos. La concentración de ET-1 en el plasma es demasiado baja (<5 pmol/l) para activar los receptores de endotelina, pero las concentraciones en el espacio extracelular situado entre el endotelio y el músculo liso vascular son presumiblemente mucho mayores, ya que los antagonistas del receptor de endotelina (v. más adelante) provocan vasodilatación cuando se infunden directamente en la arteria braquial, lo que implica una actividad vasoconstrictora tónica mediada por ET-1 en la vasculatura de resistencia. La ET-1 posee una semivida de eliminación menor de 5 min, a pesar de que su acción dura mucho más, y su eliminación tiene lugar, sobre todo, en el pulmón y los riñones.

Receptores de endotelina y respuestas

Existen al menos dos tipos de receptores de endotelina, conocidos como ET_A y ET_B (tabla 22.2). Ambos son receptores acoplados a proteínas G (capítulo 3). La respuesta global predominante en la que intervienen es la vasoconstricción.

▼La ET-1 activa preferentemente los receptores ET_A. El ARN mensajero del receptor ET_A se expresa en muchos tejidos humanos, entre ellos el músculo liso vascular, el corazón, el pulmón y el riñón. No se expresa en el endotelio. Las respuestas mediadas por receptores ET_A comprenden vasoconstricción, broncoconstricción y secreción de aldosterona. Los receptores ET_A están acoplados a fosfolipasa C, que

[4]Posteriormente, se aisló un péptido de 11 aminoácidos *(urotensina)* en los cerebros de peces teleósteos, comprobándose que en determinados vasos sanguíneos era de 50 a 100 veces más potente como vasoconstrictor que la endotelina. Este compuesto y su receptor se expresan en tejidos humanos, aunque su función, en caso de existir, resulta aún un enigma.

Tabla 22.2 Receptores de endotelina

Receptor	Afinidad	Respuesta farmacológica
ET_A	ET-1 = ET-2 > ET-3	Vasoconstricción, broncoconstricción, estimulación de la secreción de aldosterona
ET_B	ET-1 = ET-2 = ET-3	Vasodilatación, inhibición de la agregación plaquetaria *ex vivo*

Tomado de Masaki T 1993 Endocr Rev 14, 256–268.

estimula el intercambio de Na^+-H^+, a proteína cinasa C y a la mitogénesis, además de originar vasoconstricción a través de la liberación de Ca^{2+} mediada por inositol trifosfato (IP_3) (capítulo 3). Existen varios antagonistas parcialmente selectivos del receptor ET_A, como el BQ-123 (un pentapéptido cíclico) y varios fármacos no peptídicos activos por vía oral (p. ej., el **bosentán,** un antagonista mixto ET_A/ET_B que forma parte del tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar; v. más adelante). Los receptores ET_B se activan de forma similar por las tres isoformas de la endotelina, pero la *sarafotoxina S6c* (un péptido de 21 aminoácidos que comparte la estructura en cayado de pastor de las endotelinas, y que fue aislado a partir del veneno de la víbora *Atractaspis engaddensis*) es un agonista selectivo que ha resultado útil como herramienta farmacológica en el estudio del receptor ET_B. El ARNm del receptor ET_B se expresa sobre todo en el cerebro (especialmente, en la corteza cerebral y en el cerebelo) y moderadamente en aorta, corazón, pulmón, riñón y suprarrenales. A diferencia del receptor ET_A, se expresa intensamente en el endotelio, en el que puede inducir *vasodilatación* al estimular la síntesis de NO y PGI_2, aunque también está presente en el músculo liso vascular, donde produce una vasoconstricción de forma similar al receptor ET_A. Los receptores ET_B contribuyen en parte a la eliminación de ET-1 de la circulación, y los antagonistas de la ET con suficiente afinidad por los receptores ET_B hacen, en consecuencia, que se incrementen las concentraciones plasmáticas de ET-1; ello hace más compleja la interpretación de los resultados de los experimentos realizados con estos fármacos.

Funciones de la endotelina

La ET-1 es un mediador local, más que una hormona circulante, aunque estimula la secreción de varias hormonas (v. tabla 22.1). La administración de un antagonista del receptor ET_A o de fosforamidón en la arteria braquial aumenta el flujo sanguíneo del antebrazo. Además, los antagonistas del receptor ET_A reducen la presión arterial, todo lo cual indica que la ET-1 puede intervenir en el tono vasoconstrictor y en el control de la resistencia vascular periférica en los seres humanos. Las endotelinas poseen otras posibles funciones, tales como:

- Liberación de varias hormonas: péptido natriurético auricular, aldosterona, adrenalina y hormonas hipotalámicas e hipofisarias.
- Natriuresis y diuresis a través de las acciones de la ET-1 proveniente de túbulos colectores sobre los receptores ET_B en células del epitelio tubular.
- Síntesis de tiroglobulina (la concentración de ET-1 en los folículos tiroideos es extremadamente alta).
- Control del flujo sanguíneo uteroplacentario (la ET-1 está presente en concentraciones muy elevadas en el líquido amniótico).
- Vasoespasmo renal y cerebral (fig. 22.3).
- Desarrollo del sistema cardiopulmonar (en ratones en los que se ha anulado experimentalmente el gen ET-1, se observa un desarrollo anómalo de los tejidos de los arcos faríngeos, y los homocigotos mueren de insuficiencia respiratoria al nacer); los antagonistas del receptor de ET son teratógenos, al producir alteraciones del desarrollo cardiorrespiratorio.

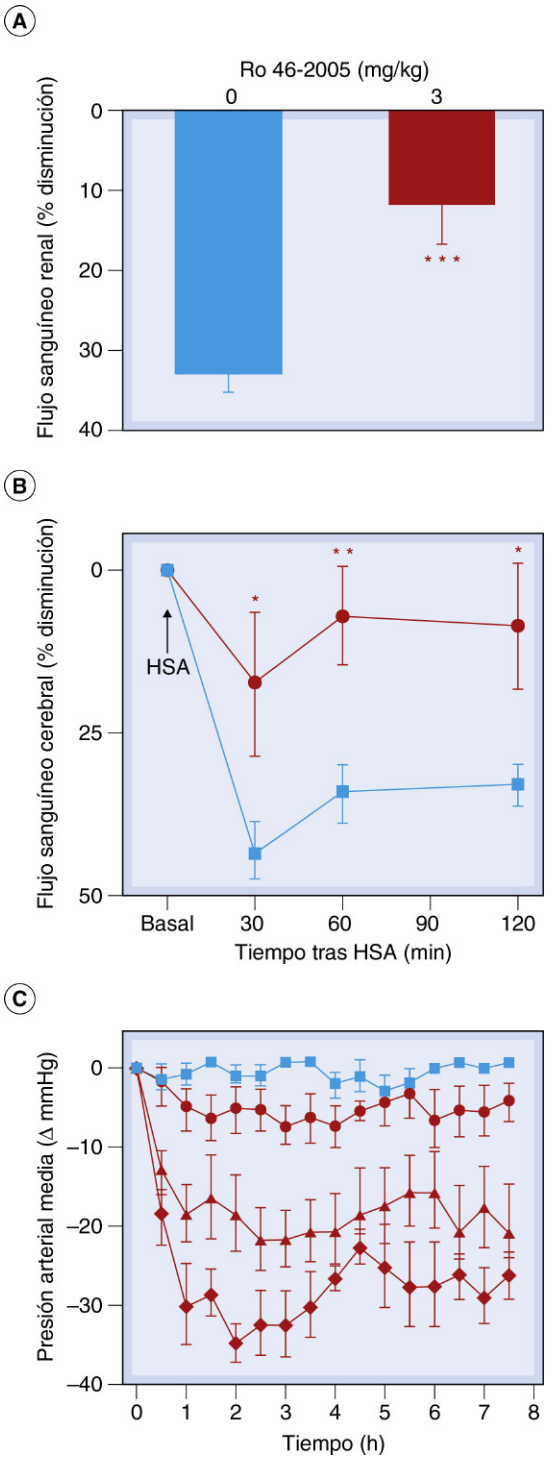


Fig. 22.3 Acciones in vivo de un antagonista no peptídico potente de los receptores de endotelina 1 ETA y ETB, Ro 46-2005, en tres modelos animales. [**A**] Prevención por Ro 46-2005 de la vasoconstricción renal postisquémica en ratas tratadas con placebo (azul) o Ro 46-2005 (rojo). [**B**] Prevención por Ro 46-2005 de la disminución del flujo sanguíneo cerebral tras una hemorragia subaracnoidea (HSA) en ratas tratadas con placebo (azul) o Ro 46-2005 (rojo). [**C**] Efecto de Ro 46-2005 por vía oral sobre la presión arterial media en monos ardilla con depleción de sodio tratados con placebo (azul) o dosis crecientes del antagonista (rojo: • < ▲ < ◆). *(Tomado de Clozel M et al. 1993 Nature 365, 759-761.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Función del endotelio en el control del músculo liso vascular

- Las células endoteliales liberan mediadores vasoactivos, como la prostaciclina (PGI_2), el óxido nítrico (NO) y otros factores hiperpolarizantes «EDHF» no completamente caracterizados (todos ellos vasodilatadores), así como agonistas de receptores de endotelina o de endoperóxido/tromboxano (vasoconstrictores).
- Muchas sustancias vasodilatadoras (p. ej., acetilcolina y bradicinina) actúan a través de la síntesis endotelial de NO. El NO se forma a partir de arginina y se produce cuando aumenta la $[Ca^{2+}]_i$ en la célula endotelial o la sensibilidad de la sintasa endotelial de NO frente al Ca^{2+} (v. fig. 20.3).
- El NO relaja el músculo liso a través del aumento de la formación de GMPc.
- La endotelina es un péptido vasoconstrictor potente y de duración prolongada, liberado a partir de las células endoteliales por muchos factores químicos y físicos. No solo está presente en los vasos sanguíneos y desempeña varias funciones.

SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

El sistema renina-angiotensina actúa sinérgicamente con el sistema nervioso simpático, por ejemplo al potenciar la liberación de noradrenalina de las terminaciones simpáticas. También estimula la secreción de aldosterona y desempeña una función central en el control de la excreción de Na^+ y del volumen líquido, así como del tono vascular.

El control de la secreción de renina (fig. 22.4) solo se conoce en parte. Es una enzima proteolítica secretada por el *aparato yuxtaglomerular* (v. capítulo 29, fig. 29.2) en respuesta a diversos estímulos fisiológicos, como son la disminución de la presión de perfusión renal o la disminución de la concentración de Na^+ en el líquido del túbulo distal que es percibida por la *mácula densa* (una porción especializada del túbulo distal adyacente al aparato yuxtaglomerular). La actividad nerviosa simpática renal, los agonistas de los receptores adrenérgicos β y la PGI_2 estimulan directamente la secreción de renina, mientras que la angiotensina II provoca una inhibición por autorregulación. El péptido natriurético auricular (capítulo 21) también inhibe la secreción de renina. La renina se elimina rápidamente del plasma; actúa sobre el *angiotensinógeno* (una globulina plasmática sintetizada en el hígado), a partir del cual escinde un decapéptido, la *angiotensina I*.

La angiotensina I está inactiva, pero se convierte por la *enzima de conversión de la angiotensina* (ECA) en un octapéptido, *angiotensina II,* que es un vasoconstrictor potente. La angiotensina II puede a su vez ser degradada por enzimas (aminopeptidasas A y N), que eliminan aminoácidos concretos y dan origen, respectivamente, a angiotensina III y angiotensina IV (fig. 22.5). La angiotensina III estimula la secreción de aldosterona e interviene en el mecanismo de la sed. La angiotensina IV también presenta acciones diferenciadas, probablemente a través de su propio receptor, como la liberación de *inhibidor del activador de plasminógeno 1* por el endotelio (v. capítulo 24). Los receptores de angiotensina IV presentan una distribución peculiar, que incluye el hipotálamo.

La ECA es una enzima de membrana situada en la superficie de las células endoteliales y especialmente abundante en el pulmón, que posee una extensa superficie de endotelio vascular.[5] La isoenzima más común de la ECA no solo se encuentra en las células endoteliales, sino que está presente también en otros tejidos, como corazón, cerebro, músculo estriado y riñón.[6] Por tanto, la angiotensina II puede formarse en distintos lechos vasculares y ejerce un control local independiente de la

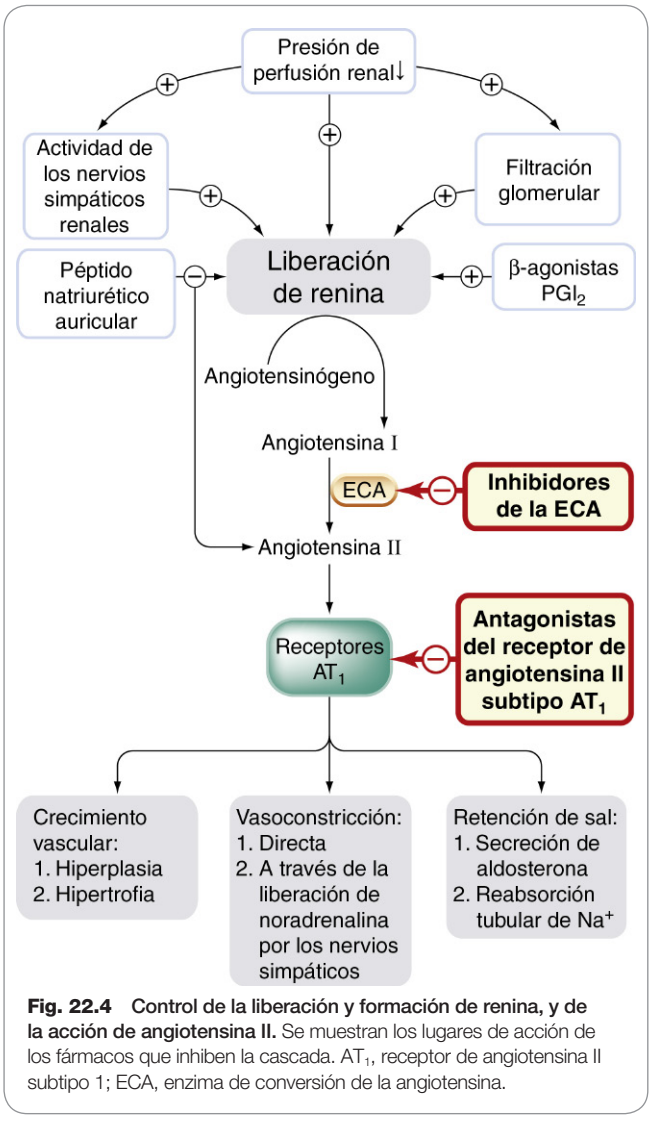


Fig. 22.4 Control de la liberación y formación de renina, y de la acción de angiotensina II. Se muestran los lugares de acción de los fármacos que inhiben la cascada. AT_1, receptor de angiotensina II subtipo 1; ECA, enzima de conversión de la angiotensina.

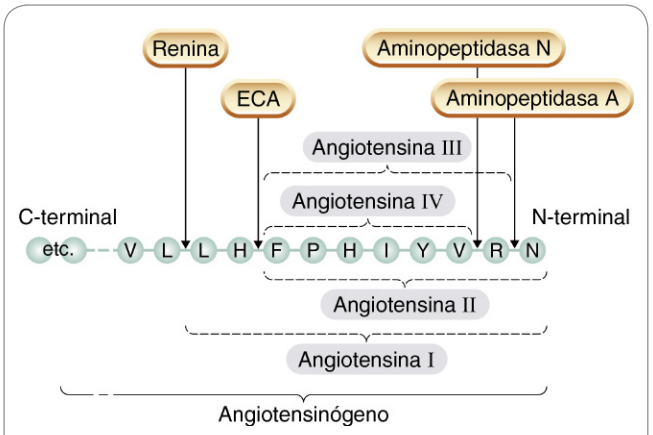


Fig. 22.5 Formación de angiotensinas I-IV a partir de la porción N-terminal de la proteína precursora angiotensinógeno.

[5]Aproximadamente como la de un campo de fútbol.

[6]En el testículo existe una isoenzima distinta de ECA y los ratones macho que carecen de ECA presentan una fertilidad muy disminuida.

Tabla 22.3 Clasificación de los fármacos vasoactivos que actúan indirectamente

Localización	Mecanismo	Ejemplos	Véase capítulo
Vasoconstrictores			
Nervios simpáticos	Liberación de noradrenalina (norepinefrina)	Tiramina	14
	Bloqueo de la recaptación de noradrenalina	Cocaína	14
Endotelio	Liberación de endotelina	Angiotensina II (en parte)	Este capítulo
Vasodilatadores			
Nervios simpáticos	Inhibe la liberación de noradrenalina	Prostaglandina E_2, guanetidina	12, 14
Endotelio	Liberación de óxido nítrico	Acetilcolina, sustancia P	20
Sistema nervioso central	Inhibición vasomotora	Anestésicos	40
Enzimas	Inhibición de la enzima de conversión de la angiotensina	Captopril	Este capítulo

angiotensina II transportada por la sangre. La ECA inactiva la bradicinina (v. capítulo 18) y otros péptidos. Este hecho podría contribuir a los efectos farmacológicos de los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), como se expone más adelante. Las principales acciones de la angiotensina II están mediadas por los receptores AT_1 y/o AT_2, los cuales pertenecen a la familia de receptores de membrana acoplados a proteínas G. Los efectos de los receptores AT_1 comprenden:

- Vasoconstricción generalizada, especialmente pronunciada en las arteriolas eferentes renales de los glomérulos renales.
- Aumento de la liberación de noradrenalina, lo que potencia los efectos simpáticos.
- Estimulación de la reabsorción tubular proximal de Na^+.
- Secreción de aldosterona en la corteza suprarrenal (v. capítulo 33).
- Crecimiento celular en el corazón y las arterias.[7]

Los receptores AT_2 se expresan durante la vida fetal y en determinadas zonas del cerebro en el adulto. Pueden intervenir en el crecimiento, el desarrollo y la conducta exploradora. Los efectos cardiovasculares de los receptores AT_2 (inhibición del crecimiento celular y disminución de la presión arterial) son relativamente débiles y opuestos a los de los AT_1.

La vía renina-angiotensina-aldosterona es importante en la patogenia de la insuficiencia cardíaca y varias clases importantes de fármacos terapéuticos actúan sobre ella en diversos puntos (v. fig. 22.4).

FÁRMACOS VASOACTIVOS

Los fármacos pueden actuar directamente sobre las propias células musculares lisas vasculares o, indirectamente, a través de las células endoteliales o de las terminaciones simpáticas, o en el sistema nervioso central (SNC) (tabla 22.3). Los mecanismos de acción de los vasoconstrictores de acción directa e indirecta se resumen en la figura 4.10 (capítulo 4). Muchos fármacos vasoactivos de acción indirecta se estudian en otros capítulos (v. tabla 22.3). Aquí nos centraremos en los que no se tratan en otras partes de esta obra.

[7]Estos efectos son iniciados por el receptor AT_1 acoplado a proteínas G a través de las mismas vías intracelulares de fosforilación de tirosina utilizadas por las citocinas, por ejemplo la vía Jak/Stat (capítulo 3).

FÁRMACOS VASOCONSTRICTORES

Los agonistas del receptor adrenérgico α_1 y los fármacos que liberan noradrenalina de las terminaciones nerviosas simpáticas o inhiben su recaptación (aminas simpaticomiméticas) se estudian en el capítulo 14. Algunos eicosanoides (p. ej., *tromboxano* A_2; v. capítulos 17 y 24) y varios péptidos, entre los que destacan la *endotelina,* la *angiotensina* y la *ADH,* también son predominantemente vasoconstrictores. El **sumatriptán** y los alcaloides ergóticos actúan por medio de receptores de 5-hidroxitriptamina (5-HT_2 y 5-HT_{1D}) y también provocan vasoconstricción (capítulo 15).

ANGIOTENSINA II

Anteriormente se ha descrito la fisiología del sistema renina-angiotensina. La angiotensina II es 40 veces más potente que la noradrenalina aumentando la presión arterial. Al igual que los agonistas de los receptores adrenérgicos α_1, actúa principalmente sobre la vasculatura cutánea, esplácnica y renal, y algo menos en el cerebro y el músculo esquelético. No tiene usos clínicos habituales y su importancia farmacológica reside en el hecho de que otros fármacos (p. ej., **captopril** y **losartán;** v. más adelante) actúan sobre el sistema cardiovascular al reducir su síntesis o acción.

HORMONA ANTIDIURÉTICA

La hormona antidiurética (ADH, también llamada vasopresina o arginina-vasopresina) es una hormona peptídica de la hipófisis posterior (capítulo 33). Este compuesto tiene relevancia por su actividad antidiurética en el riñón (capítulo 29), pero es una molécula vasoconstrictora potente en la piel y otros lechos vasculares. Actúa a través de dos receptores distintos (V_1 y V_2). La retención de agua es mediada por los receptores V_2, tiene lugar a bajas concentraciones de hormona antidiurética y en ella participa la activación de la adenilato ciclasa de los túbulos colectores renales. La vasoconstricción depende de los receptores V_1 (dos subtipos; v. capítulo 33), requiere concentraciones más altas de ADH y en ella interviene la activación de la fosfolipasa C (v. capítulo 3). La ADH origina una vasoconstricción generalizada, que incluye los vasos celíacos, mesentéricos y coronarios. También actúa sobre otros músculos lisos (p. ej., gastrointestinal y uterino) y por este motivo puede provocar retortijones abdominales. A veces se utiliza para tratar a los pacientes con varices esofágicas sangrantes e hipertensión portal antes del tratamiento definitivo, aunque muchos gastroenterólogos prefieren emplear **octreótido** (indicación no

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

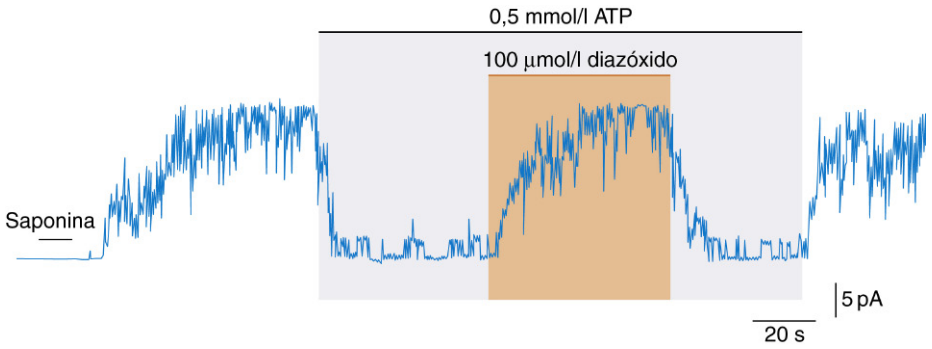


Fig. 22.6 Canales de potasio sensibles a ATP. Registro mediante técnica de *patch-clamp* (v. capítulo 3) de células β pancreáticas secretoras de insulina: la saponina permeabiliza la célula, con pérdida de ATP intracelular, provocando la apertura de los canales (deflexión hacia arriba) hasta que son inhibidos por ATP. La adición de diazóxido, un vasodilatador (que también inhibe la secreción de insulina; v. texto) vuelve a abrir los canales. En el músculo liso, esto origina hiperpolarización y relajación. *(Modificado de Dunne et al. 1990 Br J Pharmacol 99, 169.)*

autorizada; v. capítulo 33) para este trastorno. De igual modo, podría ser útil en el tratamiento del choque hipotensivo (v. más adelante).

ENDOTELINA

Las endotelinas se han expuesto anteriormente con relación a sus funciones fisiológicas; como se ha indicado, poseen acciones vasodilatadoras y vasoconstrictoras, aunque predomina la vasoconstricción. Su administración intravenosa produce una vasodilatación transitoria, seguida de una vasoconstricción intensa y muy prolongada. Las endotelinas son vasoconstrictores más potentes aún que la angiotensina II. Todavía no tienen ninguna indicación clínica, y los antagonistas de la ET solo están autorizados para el tratamiento de la poco frecuente hipertensión pulmonar primaria (v. más adelante).

Sustancias vasoconstrictoras

- Las principales clases son las aminas simpaticomiméticas (directas e indirectas; capítulo 14), algunos eicosanoides (en particular el tromboxano A_2; capítulo 17), péptidos (angiotensina II, hormona antidiurética [ADH] y endotelina; capítulo 19) y un grupo de fármacos diversos (p. ej., alcaloides ergóticos; capítulo 15).
- Sus aplicaciones clínicas engloban aplicaciones locales (p. ej., descongestión nasal, coadministración con anestésicos locales). Las aminas simpaticomiméticas y la **ADH** se emplean en el choque circulatorio. La **adrenalina** puede salvar la vida en el choque anafiláctico y la parada cardíaca. La **ADH** o la **terlipresina** (un análogo) se han empleado en infusión intravenosa para detener la hemorragia por varices esofágicas previa a cirugía en pacientes con hipertensión portal causada por hepatopatía.

FÁRMACOS VASODILATADORES

Los fármacos vasodilatadores desempeñan un papel destacado en el tratamiento de enfermedades frecuentes, como la hipertensión, la insuficiencia cardíaca o la angina de pecho, así como de menor incidencia pero no menor gravedad, como la hipertensión pulmonar o la enfermedad de Raynaud.

VASODILATADORES DE ACCIÓN DIRECTA

Los objetivos sobre los que actúan los fármacos para relajar el músculo liso vascular comprenden los canales de calcio dependientes del voltaje, los canales del retículo sarcoplásmico (liberación o recaptación de Ca^{2+}) y las enzimas que definen la sensibilidad al Ca^{2+} de las proteínas contráctiles (v. fig. 4.10).[8]

Antagonistas del calcio

Los antagonistas del calcio de tipo L se estudian con detalle en el capítulo 21. Además de sus efectos sobre el corazón, producen una vasodilatación arterial generalizada, aunque los distintos fármacos muestran diferencias regionales en su potencia. Las dihidropiridinas (p. ej., **nifedipino**) actúan preferentemente sobre el músculo liso vascular, mientras que el **verapamilo,** además de producir vasodilatación, actúa también en el corazón (con efectos cronótropos e isótropos negativos); el **diltiacem** presenta propiedades intermedias. Por tanto, las dihidropiridinas de acción rápida suelen producir taquicardia refleja mientras que el verapamilo y el diltiacem no lo hacen.

Fármacos que activan los canales de potasio

Algunos fármacos (p. ej., **minoxidilo, diazóxido**) relajan el músculo liso abriendo los canales de K_{ATP} (fig. 22.6). Esto hiperpolariza las células y desactiva los canales de calcio dependientes de voltaje. Los activadores de los canales del potasio actúan antagonizando la acción del ATP intracelular en estos canales.

El minoxidilo (que actúa mediante un metabolito activo sulfatado) es un vasodilatador especialmente potente y de acción prolongada, que se utiliza como último recurso para tratar la hipertensión arterial grave refractaria a otros fármacos. Provoca hirsutismo (su metabolito activo se emplea, de hecho, en lociones para tratar la alopecia; v. capítulo 27). Produce una retención hidrosalina importante, por lo que suele prescribirse junto con un diurético de asa. Provoca taquicardia refleja y, para evitar este efecto, se emplea un β-bloqueante. El **nicorandil** (capítulo 21) combina la activación de los canales de K_{ATP} con la actividad de donante de NO y se emplea en la angina resistente a otros tratamientos. El **levosimendán** combina la activación de estos canales con la sensibilización del mecanismo de contractilidad cardíaca al Ca^{2+} mediante su unión a troponina C (v. capítulo 21), y se administra en pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada (v. más adelante).

[8]El Y27632, una piridina, produce vasodilatación por inhibición de una proteína cinasa asociada a Rho, inhibiendo en consecuencia de forma selectiva la contracción del músculo liso y coartando la sensibilización al Ca^{2+}.

Fármacos que actúan a través de nucleótidos cíclicos

Activación de la ciclasa

Muchos fármacos relajan el músculo liso vascular al aumentar la concentración intracelular de GMPc o AMPc. Por ejemplo, el NO, los nitratos y los péptidos natriuréticos actúan a través de GMPc (v. capítulos 20 y 21); el BAY41-2272, una pirazolopiridina, activa la guanilato ciclasa soluble en un sitio distinto al del NO (v. capítulo 20). Los *agonistas* β_2, la *adenosina* y la PGI_2 aumentan el AMPc citoplásmico (v. capítulo 14). La *dopamina* ejerce una acción mixta vasodilatadora y vasoconstrictora. Esta dilata selectivamente los vasos renales, donde aumenta el AMPc al activar la adenilato ciclasa. La dopamina, administrada en infusión intravenosa ocasiona una combinación de efectos cardiovasculares derivados de acciones agonistas sobre los receptores adrenérgicos α y β, así como sobre los de dopamina. La presión arterial aumenta ligeramente, pero los principales efectos consisten en la vasodilatación de la circulación renal y el incremento del gasto cardíaco. La dopamina se ha utilizado en gran medida en las unidades de cuidados intensivos en pacientes con alto riesgo de insuficiencia renal asociada a disminución de la perfusión renal; a pesar de su efecto positivo sobre la hemodinámica renal, los ensayos clínicos han mostrado que no mejora la supervivencia en estos casos, y su uso ha quedado obsoleto. En EE. UU. se emplea con profusión la **nesiritida,** una forma recombinante del péptido natriurético de tipo B (BNP) humano (v. capítulo 21), en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca descompensada aguda, aunque los resultados sobre su eficacia no son concluyentes (O'Connor et al., 2011).

El **nitroprusiato** (nitroferricianuro) es un vasodilatador muy potente que actúa liberando NO (capítulo 20), y con escaso efecto fuera del sistema vascular. A diferencia de los nitratos orgánicos, que dilatan preferentemente los vasos de capacidad y las arterias musculares, actúa por igual sobre el músculo liso arterial y venoso. Su utilidad clínica es limitada porque debe administrarse por vía intravenosa. En solución, sobre todo cuando queda expuesto a la luz, el nitroprusiato se hidroliza a cianuro. La solución intravenosa debe estar recién elaborada a partir de polvo seco y debe protegerse de la luz. El nitroprusiato se convierte rápidamente en tiocianato en el organismo y su semivida plasmática es de solo unos minutos, por lo que debe administrarse en infusión continua y bajo estrecha vigilancia para evitar la hipotensión; su administración prolongada puede dar lugar a la acumulación e intoxicación por tiocianato (debilidad, náuseas e inhibición de la función tiroidea). Por todo ello, el nitroprusiato solamente resulta útil en tratamientos a corto plazo (generalmente hasta un máximo de 72 h). Se emplea en las unidades de cuidados intensivos para tratar crisis hipertensivas, para producir una hipotensión controlada durante la cirugía y para reducir el trabajo cardíaco durante la disfunción cardíaca reversible que aparece tras la cirugía con derivación cardiopulmonar.

Inhibición de la fosfodiesterasa

La fosfodiesterasa (PDE; v. capítulo 3) incluye al menos 14 isoenzimas distintas. Las metilxantinas (p. ej., **teofilina**) y la **papaverina** son inhibidores no selectivos de la PDE (además de poseer otras acciones). Las metilxantinas actúan sobre el músculo liso no vascular y el sistema nervioso central (SNC) y se estudian en los capítulos 28 y 48. Además de inhibir la PDE, algunas metilxantinas también son antagonistas de los receptores de purina (capítulo 16). La papaverina proviene de la adormidera (v. capítulo 42) y está relacionada químicamente con la **morfina.** Sin embargo, farmacológicamente es bastante distinta de la morfina y su acción principal consiste en relajar el músculo liso. Su mecanismo no es bien conocido, pero en él parece intervenir una combinación de inhibición de la PDE y de bloqueo de canales de calcio. Los inhibidores selectivos de la PDE de tipo III (p. ej., **milrinona**) aumentan el AMPc citoplásmico en el músculo cardíaco. Tienen un efecto inotrópico positivo aunque, a pesar de la mejoría hemodinámica a corto plazo, incrementan la mortalidad de la insuficiencia cardíaca, posiblemente como consecuencia de las arritmias. El **dipiridamol,** además de potenciar los efectos de la adenosina (v. capítulo 16), también produce vasodilatación por inhibición de la fosfodiesterasa. Se emplea para prevenir el accidente cerebrovascular, pero puede inducir angina. Los inhibidores selectivos de la *PDE de tipo V* (p. ej., **sildenafilo**) inhiben la degradación del GMPc. La erección del pene se debe a los nervios nitrérgicos de la pelvis. Estos liberan NO (capítulo 20), que activa la guanilato ciclasa en el músculo liso de los cuerpos cavernosos. Tomándolo por vía oral 1 h antes de la estimulación sexual, el sildenafilo aumenta la erección del pene al potenciar esta vía. Este fármaco ha revolucionado el tratamiento de la disfunción eréctil (v. capítulo 35) y tiene potencial terapéutico en otras situaciones, como la hipertensión pulmonar (v. cuadro clínico «Fármacos empleados en la hipertensión pulmonar», más adelante) mediante la potenciación del NO.

Fármacos vasodilatadores

- Los vasodilatadores actúan:
  - Aumentando el flujo sanguíneo tisular local.
  - Reduciendo la presión arterial.
  - Reduciendo la presión venosa central.
- El efecto neto es una disminución de la precarga (disminución de la presión de llenado) y la poscarga (disminución de la resistencia vascular) cardíacas y, por tanto, una reducción del trabajo cardíaco.
- Sus usos principales son:
  - Tratamiento antihipertensivo (p. ej., antagonistas AT_1, antagonistas del calcio y antagonistas adrenérgicos α_1).
  - Tratamiento/profilaxis de la angina (p. ej., antagonistas del calcio, nitratos).
  - Tratamiento de la insuficiencia cardíaca (p. ej., inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, antagonistas AT_1).
  - Tratamiento de la disfunción eréctil.

VASODILATADORES CON MECANISMO DE ACCIÓN DESCONOCIDO

Hidralacina

La hidralacina actúa principalmente sobre arterias y arteriolas, y provoca una disminución de la presión arterial, acompañada de taquicardia refleja y un aumento del gasto cardíaco. Interfiere en la acción de IP_3 sobre la liberación de Ca^{2+} a partir del retículo sarcoplásmico. Su aplicación clínica inicial fue la hipertensión arterial y todavía se utiliza como tratamiento a corto plazo de la hipertensión arterial durante el embarazo, aunque puede producir un trastorno inmunitario que recuerda al lupus eritematoso sistémico,[9] por lo que suelen preferirse otros fármacos en el tratamiento de la hipertensión a largo plazo. Se utiliza en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en pacientes de origen africano, en combinación con un nitrato orgánico de acción prolongada (v. cuadro clínico «Fármacos utilizados en la insuficiencia cardíaca crónica», más adelante).

Etanol

El etanol (v. capítulo 49) dilata los vasos cutáneos y ocasiona el conocido rubor del bebedor. Varios anestésicos generales (p. ej., **propofol**) producen vasodilatación como efecto adverso (capítulo 41).

[9]Una enfermedad autoinmunitaria que afecta a uno o más tejidos, como articulaciones, plaquetas sanguíneas, piel o membranas pleurales. Se caracteriza por la presencia de anticuerpos frente al ADN.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

VASODILATADORES DE ACCIÓN INDIRECTA

Los dos grupos destacados de vasodilatadores de acción indirecta son los inhibidores de los sistemas vasoconstrictores principales, es decir, el sistema nervioso simpático (v. capítulo 14 para consultar los fármacos que interfieren en la neurotransmisión simpática) y el sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Se cree que en el control central de la vasoconstricción mediada por el sistema simpático intervienen los receptores adrenérgicos α_2 y otra clase de receptor, denominado *receptor I_1 de imidazolina,* presente en la médula ventrolateral rostral del tronco del encéfalo. La **clonidina** (agonista de los receptores adrenérgicos α_2), en buena medida obsoleto como antihipertensivo, y la **moxonidina,** agonista de los receptores I_1, disminuyen la presión arterial reduciendo centralmente la actividad simpática. Además, muchos vasodilatadores (p. ej., acetilcolina, bradicinina, sustancia P) ejercen algunos o todos sus efectos estimulando la biosíntesis de prostaglandinas vasodilatadoras o de NO (o de ambos) por el endotelio vascular (v. anteriormente y capítulo 20) y antagonizando así funcionalmente el tono constrictor originado por los nervios simpáticos y por la angiotensina II.

Numerosos fármacos de utilidad clínica actúan bloqueando el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA; en la tabla 22.4 se ofrece un resumen de los antagonistas selectivos), el cual puede inhibirse en diferentes puntos:

- Liberación de renina: los β-bloqueantes inhiben la liberación de renina (aunque sus otras acciones pueden dar lugar a un aumento pequeño de la resistencia vascular periférica).
- Actividad de renina: los inhibidores de la renina inhiben la conversión de angiotensinógeno en angiotensina I.
- ECA: los inhibidores de la ECA (IECA; v. más adelante) bloquean la conversión de angiotensina I en angiotensina II.
- Receptores de angiotensina II: antagonistas del receptor AT_1 (ARA II) (v. más adelante).
- Receptores de aldosterona: antagonistas del receptor de aldosterona (v. más adelante).

Tabla 22.4 Resumen de fármacos que inhiben el sistema renina-angiotensina-aldosterona

Clase	Fármaco[a]	Farmacocinética	Efectos adversos[b]	Aplicaciones	Observaciones
IECA	Captopril	Acción a corto plazo $t_{1/2}$ ~2 h Dosis 2-3 veces al día	Tos Hipotensión Proteinuria Trastornos gustativos	Hipertensión Insuficiencia cardíaca Post-IM	Los IECA se eliminan sobre todo por excreción renal
	Enalapril	Profármaco: enalaprilato como metabolito activo $t_{1/2}$ ~11 h Dosis 1-2 veces al día	Tos Hipotensión Deterioro renal reversible (en pacientes con estenosis arterial renal)	Como captopril	Lisinopril, perindopril, ramipril y trandolapril son similares. Algunos están autorizados para usos distintos (p. ej., accidente cerebrovascular, o hipertrofia ventricular izquierda)
Bloqueantes del receptor de angiotensina (ARA II)	Valsartán	$t_{1/2}$ ~6 h	Hipotensión Deterioro renal reversible (en pacientes con estenosis arterial renal)	Hipertensión Insuficiencia cardíaca	Los ARA II se eliminan por el metabolismo hepático
	Losartán	Metabolito de acción prolongada $t_{1/2}$ ~8 h	Como valsartán	Como valsartán Nefropatía diabética	Irbesartán es similar con $t_{1/2}$ ~10-15 h
	Candesartán	$t_{1/2}$ 5-10 h Acción prolongada porque el complejo con el receptor es muy estable	Como valsartán	Como valsartán	Administrado como éster de profármaco (candesartán cilexetil)
Inhibidor de la renina	Aliskirén	Baja biodisponibilidad oral $t_{1/2}$ 24 h	Como valsartán, también diarrea	Hipertensión esencial	Contraindicado en pacientes con nefropatía, diabetes
Antagonistas de la aldosterona	Eplerenona	$t_{1/2}$ 3-5 h	Como valsartán, especialmente hiperpotasemia Náuseas, diarrea	Insuficiencia cardíaca después de IM	
	Espironolactona	Profármaco convertido en canrenona, con $t_{1/2}$ ~24 h	Como eplerenona También efectos estrogénicos (ginecomastia, irregularidad menstrual, disfunción eréctil)	Hiperaldosteronismo primario Insuficiencia cardíaca Edema y ascitis (p. ej., en cirrosis hepática)	

[a]Todos los fármacos citados son oralmente activos.
[b]Los efectos adversos comunes a todos los fármacos mencionados son hiperpotasemia (en especial en pacientes con deterioro de la función renal) y teratogenia.
IECA, inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; IM, infarto de miocardio.

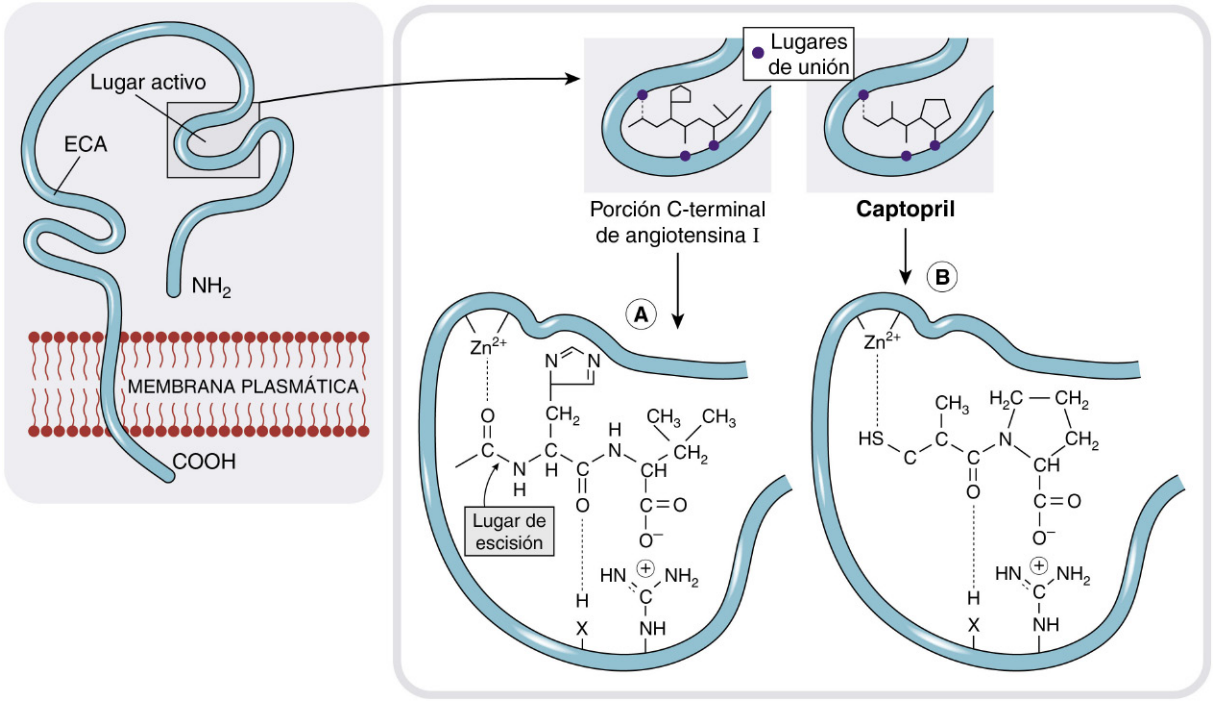


Fig. 22.7 **Lugar activo de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA).** [**A**] Unión de la angiotensina I. [**B**] Unión del inhibidor captopril, que es análogo al dipéptido terminal de la angiotensina I.

Inhibidores de la renina

El **aliskirén,** un inhibidor de la renina no peptídico activo por vía oral, fue desarrollado y aprobado como fármaco antihipertensivo. Se trata de un importante logro en el diseño de fármacos que reducen la presión arterial, aunque su utilidad clínica se ve limitada por efectos adversos, como diarrea (frecuente), insuficiencia renal aguda y, rara vez, angioedema y reacciones alérgicas graves.

Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina

El primer IECA comercializado fue el **captopril** (fig. 22.7), un ejemplo exitoso anticipado del diseño de fármacos a partir del conocimiento químico de la molécula sobre la que actúa la enzima. Se había observado que varios péptidos pequeños eran inhibidores débiles de la enzima.[10] El captopril se diseñó para conseguir las propiedades estéricas de estos antagonistas en una molécula no peptídica que mantuviera su actividad tras la administración por vía oral. El captopril tiene una semivida plasmática breve (2 h) y ha de administrarse dos o tres veces al día. Muchos de los inhibidores de la ECA desarrollados posteriormente (v. tabla 22.4), empleados con profusión en clínica, presentan un efecto más duradero y se administran una sola vez al día.

Efectos farmacológicos

Los IECA ocasionan una pequeña disminución de la presión arterial en animales normales o en seres humanos sanos que consumen la cantidad de sal habitual de la dieta occidental, pero en pacientes hipertensos provoca una reducción mucho mayor de la presión arterial, sobre todo en quienes tienen estimulada la secreción de renina (p. ej., los que reciben diuréticos). Los IECA actúan sobre los vasos de capacidad y de resistencia, y reducen la carga cardíaca y la presión arterial. Actúan preferentemente sobre los lechos vasculares sensibles a angiotensina, entre los que están los del riñón, corazón y cerebro. Esta selectividad es importante para mantener una perfusión adecuada de estos órganos vitales en situaciones de disminución de la presión de perfusión. La estenosis crítica de una arteria renal[11] es una excepción, ya que en este caso la inhibición de la ECA produce una disminución de la filtración glomerular (v. más adelante).

Las aplicaciones clínicas de los IECA se resumen en el cuadro clínico.

Aplicaciones clínicas de los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina

- Hipertensión arterial.
- Insuficiencia cardíaca.
- Después de un infarto de miocardio (especialmente cuando existe disfunción ventricular, aunque sea leve).
- Sujetos con alto riesgo de cardiopatía isquémica.
- Nefropatía diabética.
- Prevención de la progresión de la insuficiencia renal crónica.

Efectos adversos

Los efectos adversos (v. tabla 22.4) directamente relacionados con los IECA son comunes a todos los fármacos de esta clase. Entre ellos se cuenta la hipotensión, especialmente después de

[10]El primer compuesto era un nonapéptido procedente del veneno de la *Bothrops jacaraca,* una serpiente de Sudamérica. Inicialmente se caracterizaba como un péptido potenciador de la bradicinina (la ECA inactiva la bradicinina; capítulo 17).

[11]Estenosis grave de la arteria renal, como la debida a un ateroma (capítulo 23).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

la primera dosis y en pacientes con insuficiencia cardíaca que han sido tratados con diuréticos de asa, en los que el sistema renina-angiotensina-aldosterona se encuentra intensamente activado. La tos seca, probablemente debida a la acumulación de bradicinina (capítulo 17) es el efecto adverso persistente más frecuente. La acumulación de cinina puede también dar lugar a *angioedema* (inflamación dolorosa de los tejidos que, en ocasiones, determina un cuadro de riesgo vital, si afecta a las vías respiratorias). Es previsible que los pacientes con estenosis bilateral grave de las arterias renales desarrollen insuficiencia renal si son tratados con IECA; en estos casos la filtración glomerular se mantiene normalmente por la angiotensina II, que ejerce un efecto de constricción selectiva sobre las arteriolas *eferentes*. En ocasiones, la hiperpotasemia es intensa como consecuencia de la reducción de la secreción de aldosterona. Tal insuficiencia renal es reversible, ya que suele identificarse con prontitud y se puede interrumpir el tratamiento con IECA.

Antagonistas del receptor de angiotensina II

El **losartán,** el **candesartán,** el **valsartán** y el **irbesartán** (sartanes) son antagonistas no peptídicos y activos por vía oral de los receptores AT_1 (ARA II). Los ARA II se diferencian farmacológicamente de los IECA (fig. 22.8), aunque en la práctica clínica presentan un comportamiento similar, con la salvedad de que no producen tos seca, lo que concuerda con que este efecto se deba a la «acumulación de bradicinina» antes mencionada. Sin embargo, los inhibidores de la ECA presentan una base de evidencias más sólida que los ARA II, reduciendo la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares (incluido el accidente cerebrovascular) en comparación con el placebo en la hipertensión. Por razones éticas e históricas, no se dispone de datos sobre resultados controlados con placebo para los ARA II, que fueron introducidos después de que se dispusiera de evidencias firmes de la eficacia de otras clases de fármacos. La situación se tornó más confusa tras probarse que en diversos ensayos clínicos sobre el valsartán se habían manipulado los datos, por lo que el veredicto final aún está pendiente.

La ECA no es la única enzima capaz de formar angiotensina II, ya que la *quimasa* (que no es inhibida por los IECA) supone una vía alternativa. Se desconoce si las vías alternativas de formación de angiotensina II son importantes *in vivo,* pero, en tal caso, los ARA II podrían ser más eficaces que los IECA. No se ha determinado aún si algunos de los efectos beneficiosos de los IECA son mediados por bradicinina/NO, por lo que no es sensato suponer que los ARA II compartirán todas las propiedades terapéuticas de los IECA. Sin embargo, existe un notable grado de solapamiento entre las indicaciones clínicas de los ARA II y las de los IECA (v. tabla 22.4).

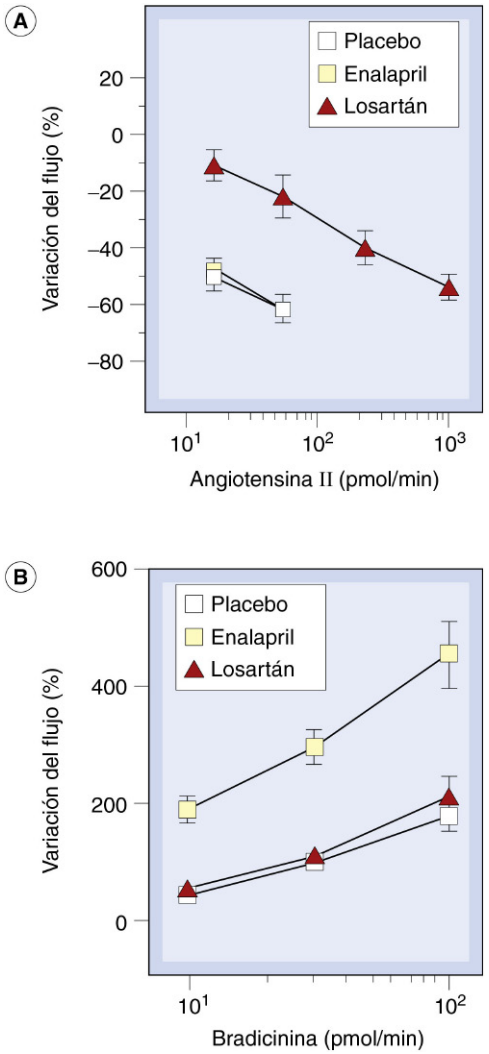


Fig. 22.8 Comparación entre los efectos de la inhibición de la enzima de conversión de la angiotensina y el bloqueo del receptor de angiotensina en la vasculatura del antebrazo humano. [**A**] Efecto de la infusión de angiotensina II en la arteria braquial sobre el flujo sanguíneo en el antebrazo tras la administración oral de placebo, enalapril (10 mg) o losartán (100 mg). [**B**] Efecto de la infusión en la arteria braquial de bradicinina de modo similar a [**A**]. *(Tomado de Cockcroft JR et al. 1993 J Cardiovasc Pharmacol 22, 579-584.)*

APLICACIONES CLÍNICAS DE LOS FÁRMACOS VASOACTIVOS

La descripción detallada de los usos clínicos de los fármacos vasoactivos sobrepasa los objetivos de este libro; no obstante, resulta útil considerar brevemente el tratamiento de algunas entidades relevantes. Nos referiremos a los siguientes trastornos:

- Hipertensión sistémica.
- Insuficiencia cardíaca.
- Choque.
- Vasculopatía periférica.
- Enfermedad de Raynaud.
- Hipertensión pulmonar.

HIPERTENSIÓN SISTÉMICA

La hipertensión sistémica es un trastorno frecuente que, si no se trata eficazmente, aumenta la probabilidad de trombosis coronaria, accidentes cerebrovasculares e insuficiencia renal. Hasta alrededor de 1950 no existía ningún tratamiento eficaz, y el desarrollo de los fármacos antihipertensivos constituye un hito terapéutico importante. La presión arterial sistémica es una excelente «variable subrogada» de riesgo cardiovascular aumentado, debido al hecho de que existen pruebas, contrastadas en estudios aleatorizados controlados, de que los fármacos antihipertensivos habituales (diuréticos, IECA, antagonistas del calcio), combinados con cambios en el estilo de vida, no solo disminuyen la presión sanguínea, sino que prolongan la vida y reducen asimismo los riesgos adicionales de ataque cardíaco y accidente cerebrovascular asociados a los niveles elevados de presión arterial.

Las causas corregibles de hipertensión arterial son el feocromocitoma,[12] los tumores secretores de esteroides de la corteza

[12]Tumores secretores de catecolaminas derivados del tejido cromafín, generalmente de la médula suprarrenal (capítulo 13).

Tipos de fármacos vasodilatadores

Vasodilatadores de acción directa

- Antagonistas del calcio (p. ej., **nifedipino, diltiacem, verapamilo**): impiden la entrada de Ca^{2+} en respuesta a la despolarización. Entre sus efectos secundarios más frecuentes figuran el edema de tobillos y el estreñimiento (sobre todo con verapamilo).
- Activadores de los canales de K_{ATP} (p. ej., **minoxidilo**): abren los canales de potasio de la membrana y provocan su hiperpolarización. A menudo provocan edema de tobillos y aumento del crecimiento del cabello.
- Fármacos que incrementan las concentraciones de nucleótidos cíclicos citoplásmicos mediante:
  - Aumento de la actividad adenilato ciclasa: prostaciclina **(epoprostenol),** agonistas de los receptores adrenérgicos β_2, y adenosina.
  - Aumento de la actividad guanilato ciclasa: nitratos **(trinitrato de glicerilo, nitroprusiato).**
  - Inhibición de la actividad de la fosfodiesterasa (p. ej., **sildenafilo**).

Vasodilatadores de acción indirecta

- Fármacos que interfieren con el sistema nervioso simpático (p. ej., antagonistas de los receptores adrenérgicos α_1). La hipotensión postural representa la reacción adversa más frecuente.
- Fármacos que inhiben el sistema renina-angiotensina:
  - Inhibidores de la renina (p. ej., **aliskirén**).
  - Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (p. ej., **ramipril);** la tos seca puede suponer un motivo de preocupación.
  - Antagonistas de los receptores de AT_1 (p. ej., **losartán**).
- Fármacos o mediadores que estimulan la liberación de NO por las células endoteliales (p. ej., acetilcolina, bradicinina).
- Fármacos que inhiben el sistema de la endotelina:
  - Síntesis de endotelina (p. ej., **fosforamidón**).
  - Antagonistas de los receptores de endotelina (p. ej., **bosentán**).

Vasodilatadores de mecanismo desconocido

- Diversos compuestos como el alcohol, el **propofol** (capítulo 41) y la **hidralacina.**

Aplicaciones clínicas de los antagonistas de los receptores de angiotensina II subtipo 1 (sartanes)

Los antagonistas AT_1 presentan una tolerabilidad muy buena, pero son teratógenos. Entre sus aplicaciones figuran las siguientes:

- Hipertensión, en especial en:
  - Pacientes jóvenes (con mayor concentración de renina que en sujetos de mayor edad).
  - Pacientes diabéticos.
  - Hipertensión complicada por hipertrofia ventricular izquierda.
- Insuficiencia cardíaca.
- Neuropatía diabética.

suprarrenal y la coartación de la aorta, pero en la mayor parte de los casos no hay una causa evidente y se consideran *hipertensión arterial esencial* (denominada así porque inicialmente se creía que el aumento de la presión arterial era «esencial» para mantener una perfusión tisular suficiente). El incremento del gasto cardíaco es una manifestación precoz, aunque para cuando se establece el diagnóstico (generalmente, en la etapa intermedia de la vida) existe generalmente un aumento de la resistencia periférica y una normalización del gasto cardíaco. El control de la presión arterial está íntimamente relacionado con los riñones, como se demuestra en seres humanos que requieren un trasplante renal: la hipertensión arterial «pasa con» el riñón de un donante hipertenso y la donación de un riñón de un sujeto normotenso a otro hipertenso corrige la hipertensión en el receptor (v. capítulo 29). La presión arterial persistentemente elevada produce tanto hipertrofia del ventrículo izquierdo como remodelado de las arterias de resistencia (con estrechamiento de la luz), y predispone a ateroesclerosis en grandes arterias.

La figura 22.9 resume los mecanismos fisiológicos que controlan la presión arterial y muestra los lugares de acción de los fármacos antihipertensivos. Los principales sistemas son el sistema nervioso simpático, el sistema renina-angiotensina-aldosterona y los mediadores derivados del endotelio. El remodelado de las arterias de resistencia como respuesta a un aumento de la presión, reduce el cociente entre el diámetro de la luz y el espesor de la pared, y comporta un incremento de la resistencia vascular periférica. Actualmente, los biólogos vasculares están prestando un gran interés a la función de los factores de crecimiento celular (entre ellos la angiotensina II) y los inhibidores del crecimiento (p. ej., NO) en la evolución de estos cambios estructurales, que podrían ser importantes para la utilización terapéutica de fármacos como los IECA y los ARA II.

La disminución de la presión arterial mejora notablemente el pronóstico de los pacientes hipertensos. El control de la hipertensión (que es asintomática), sin causar efectos secundarios inaceptables, representa por consiguiente una necesidad clínica importante que satisfacen normalmente los fármacos más modernos. El tratamiento consiste en medidas no farmacológicas (p. ej., aumento del ejercicio, disminución de sal y grasas saturadas e incremento de frutas y fibra en la dieta, reducción del peso y del consumo de alcohol), seguidas por la introducción escalonada de fármacos, comenzando por los de eficacia demostrada y con menor probabilidad de originar efectos adversos. Algunos de los fármacos que se han utilizado para reducir la presión arterial en los inicios del tratamiento antihipertensivo, como los *bloqueantes ganglionares, los bloqueantes de neuronas adrenérgicas* y la **reserpina** (v. capítulo 14), producían gran cantidad de efectos adversos con las dosis empleadas y han quedado obsoletos. Las pautas de referencia se han modificado progresivamente con la aparición de fármacos mejor tolerados. La estrategia recomendada por las directrices actuales de la British Hypertension Society consiste en iniciar el tratamiento con un IECA o un ARA II en pacientes que probablemente presenten concentraciones plasmáticas normales o aumentadas de renina (p. ej., caucásicos jóvenes), y con un diurético tiacídico o un antagonista de los canales de calcio en personas mayores o de origen africano (con una probabilidad mayor de tener concentraciones plasmáticas bajas de renina). Si no se alcanza la cifra deseada de presión arterial pero la tolerabilidad es buena, se puede añadir un fármaco del otro grupo. Se recomienda no aumentar excesivamente la dosis de un fármaco determinado, ya que a menudo produce reacciones adversas y pone en marcha mecanismos homeostáticos (p. ej., liberación de renina por un diurético) que limitan su efectividad.

Los β-bloqueantes se toleran peor que los IECA o los ARA II, y las pruebas que respaldan su utilización rutinaria son menos concluyentes que las obtenidas para otras clases de antihipertensivos. Resultan útiles en pacientes hipertensos con otra indicación de bloqueo de receptores adrenérgicos β, como angina o insuficiencia cardíaca.

A menudo, resulta necesario añadir un tercer o cuarto fármaco (p. ej., a una combinación ARA II/diurético o ARA II/antagonista de los canales de calcio); una posibilidad sería

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

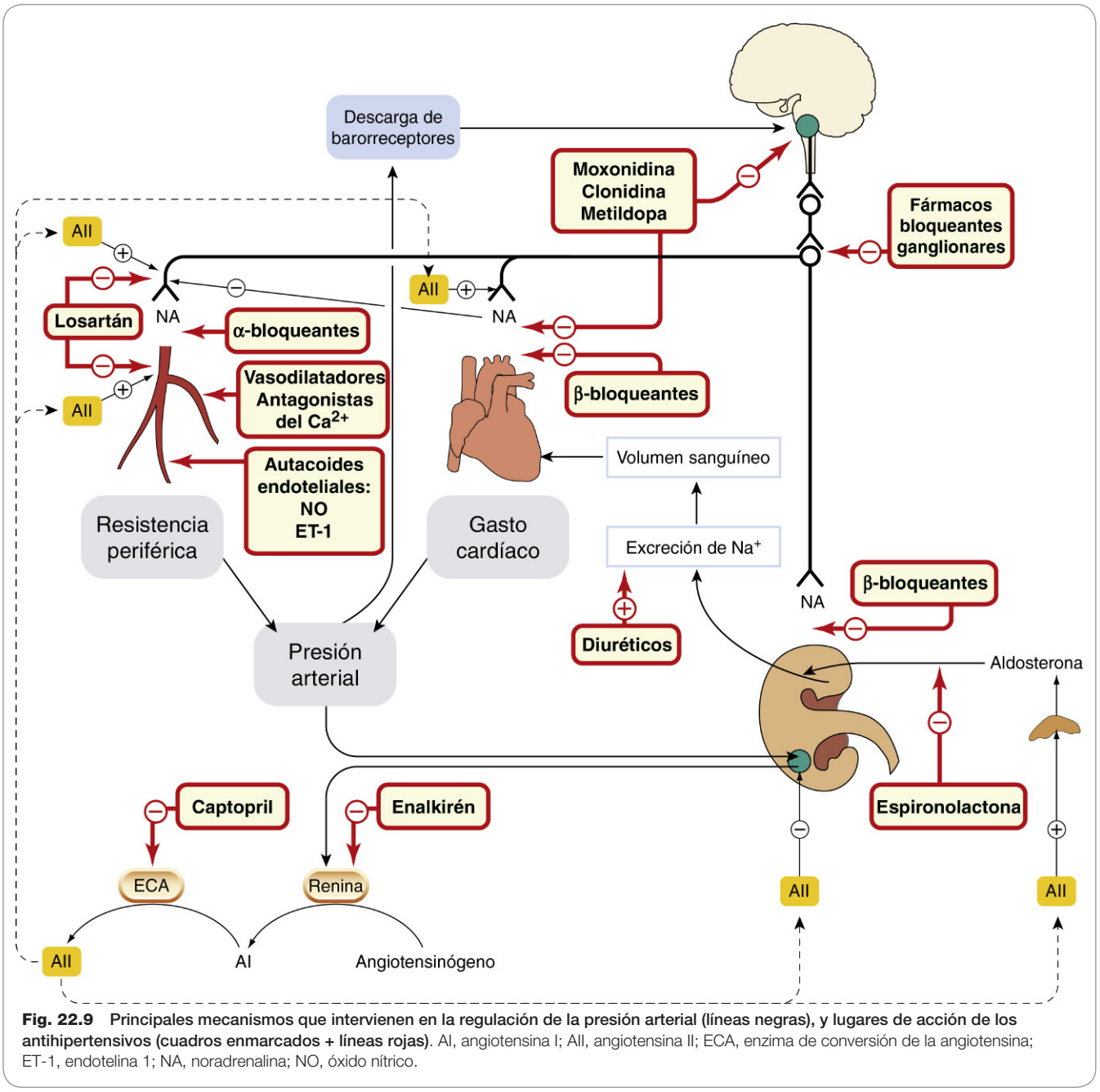


Fig. 22.9 **Principales mecanismos que intervienen en la regulación de la presión arterial (líneas negras), y lugares de acción de los antihipertensivos (cuadros enmarcados + líneas rojas).** AI, angiotensina I; AII, angiotensina II; ECA, enzima de conversión de la angiotensina; ET-1, endotelina 1; NA, noradrenalina; NO, óxido nítrico.

un antagonista de los receptores adrenérgicos α_1 de acción prolongada (capítulo 14), como la **doxazosina.** Los antagonistas α_1 mejoran además los síntomas de hiperplasia prostática (también conocida como hipertrofia prostática benigna) (v. capítulos 14 y 29) frecuente en hombres de edad avanzada, si bien a expensas de cierto grado de hipotensión postural, principal efecto adverso de estos fármacos. La doxazosina se toma una vez al día y tiene un efecto leve, aunque teóricamente deseable, en los lípidos plasmáticos (al reducir el cociente entre lipoproteínas de baja y alta densidad; v. capítulo 23). La **espironolactona** (un antagonista competitivo de aldosterona; v. capítulo 32) ha reaparecido, en cierto modo, en el tratamiento de la hipertensión grave. Es preciso vigilar de forma minuciosa la concentración plasmática de K^+, ya que la espironolactona inhibe la excreción urinaria de K^+ y produce reacciones adversas relacionadas con los estrógenos, aunque las dosis bajas se toleran bien. En la actualidad, la **metildopa** se emplea fundamentalmente frente a la hipertensión gestacional por la ausencia de efectos secundarios en el feto (a diferencia de los IECA, los ARA II y los antagonistas convencionales de los receptores adrenérgicos β, los cuales están contraindicados en el embarazo). La **clonidina** (un agonista de los receptores α_2 de acción central) rara vez se utiliza hoy en día. Para la hipertensión leve o moderada, se ha aprobado la administración de **moxonidina,** un agonista de acción central en los receptores I_1 de imidazolina, que provoca menos somnolencia que los agonistas de los receptores α_2, aunque son escasas las pruebas obtenidas en ensayos clínicos que respalden su uso. Al combinarse con un diurético o un antagonista de los receptores adrenérgicos β, el **minoxidilo** es eficaz en algunos casos de hipertensión grave en los que ha fracasado el tratamiento con otros fármacos. El **fenoldopam,** un agonista selectivo del receptor de dopamina D_1, ha sido aprobado recientemente en EE. UU. para el tratamiento hospitalario a corto plazo de la hipertensión arterial grave. La magnitud de su efecto es semejante a la descrita para el nitroprusiato intravenoso, si

Tabla 22.5 Antihipertensivos de uso habitual y sus efectos adversos

Fármaco	Efectos adversos[a]		
	Hipotensión postural	*Impotencia*	*Otros*
Tiacidas (p. ej., bendroflumetiacida) y diuréticos afines (p. ej., clortalidona)	±	++	Polaquiuria, gota, intolerancia a la glucosa, hipopotasemia, hiponatremia
IECA (p. ej., enalapril)	±	–	Tos, hipotensión con la primera dosis, toxicidad fetal, insuficiencia renal reversible (en presencia de estenosis de la arteria renal)
Antagonistas de AT_1 (p. ej., losartán)	–	–	Toxicidad fetal, insuficiencia renal reversible (en presencia de estenosis bilateral de la arteria renal)
Antagonistas del Ca^{2+} (p. ej., nifedipino)	–	±	Edema de tobillo
Antagonistas de los receptores adrenérgicos β (p. ej., metoprolol)	–	+	Broncoespasmo, fatiga, frialdad periférica, bradicardia
Antagonistas de los receptores adrenérgicos α (p. ej., doxazosina)	++	–	Hipotensión con la primera dosis

[a]± indica que los efectos adversos ocurren solo en circunstancias especiales (p. ej., la hipotensión postural ocurre con un diurético tiacídico solo si el paciente se deshidrata por otra razón, si está tomando algún otro fármaco o padece algún otro trastorno).

bien carece de la toxicidad asociada a tiocianato y su inicio y finalización son más lentos.

La tabla 22.5 resume fármacos antihipertensivos más utilizados y sus reacciones adversas principales.

INSUFICIENCIA CARDÍACA

La insuficiencia cardíaca es un síndrome clínico caracterizado por síntomas de disnea o fatiga, generalmente con signos de sobrecarga de líquidos (edema, crepitaciones a la auscultación del tórax). La alteración fisiológica subyacente (v. también capítulo 21) radica en un gasto cardíaco insuficiente para satisfacer las necesidades metabólicas del organismo, inicialmente durante el ejercicio y con el tiempo también en reposo. Puede deberse a una enfermedad del propio miocardio (generalmente cardiopatía isquémica, pero también otros trastornos, como los efectos cardiotóxicos de la **doxorubicina** [capítulo 56] o el **trastuzumab** [capítulo 59]), o a factores circulatorios, como una sobrecarga de volumen (p. ej., insuficiencias valvulares o cortocircuitos arteriovenosos secundarios a anomalías congénitas) o una sobrecarga de presión (p. ej., válvulas estenóticas, hipertensión arterial o pulmonar). Algunas de estas causas subyacentes se pueden corregir por vía quirúrgica y, en otras, la enfermedad de base (como hipertiroidismo; capítulo 34) o un factor desencadenante, como la anemia (capítulo 25) o la fibrilación auricular (capítulo 21), responden al tratamiento farmacológico. Aquí nos centramos en los fármacos utilizados para tratar la insuficiencia cardíaca *per se* independientemente de la causa subyacente.

Cuando el gasto cardíaco es insuficiente para satisfacer la demanda metabólica, se produce un aumento del volumen de líquidos, en parte debido a que el ascenso de la presión venosa hace que se forme más líquido tisular y en parte a que la disminución del flujo sanguíneo renal activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona, lo que provoca retención de Na^+ y agua. Independientemente de la causa, el pronóstico de los adultos afectados por insuficiencia cardíaca es sombrío: el 50% de los individuos con insuficiencia grave (grado funcional IV) fallece en un plazo de 6 meses y el 50% con enfermedad «leve/moderada» lo hace a los 5 años. Las medidas no farmacológicas, como la reducción de la sal en la dieta y el entrenamiento con ejercicio regular en pacientes con afectación leve,[13] son importantes, pero es necesario administrar fármacos para aliviar síntomas como el edema, la fatiga y la disnea, así como para mejorar el pronóstico.

La figura 22.10 presenta un esquema simplificado de la secuencia de acontecimientos. Varios de los mecanismos de retroalimentación que son activados efectúan una «regulación nociva» (es decir, empeoran la situación en lugar de mejorarla). Esto se debe a la incapacidad del organismo de diferenciar el estado hemodinámico de la insuficiencia cardíaca del de una hemorragia, en la que sería apropiada la liberación de vasoconstrictores como la angiotensina II y la ADH.[14] Los IECA y los ARA II, los bloqueantes de receptores adrenérgicos β y de la aldosterona interrumpen los mecanismos neurohormonales de regulación nociva y prolongan la vida en la insuficiencia cardíaca, si bien el pronóstico continúa siendo desfavorable a pesar de la administración de un tratamiento óptimo.

Los fármacos utilizados en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca desarrollan las siguientes acciones complementarias.

Aumento de natriuresis. Los diuréticos, especialmente los de asa (capítulo 29), son relevantes para aumentar la excreción de sal y agua, sobre todo en caso de edema pulmonar. En la insuficiencia cardíaca crónica, todos los fármacos que han conseguido mejorar la supervivencia se han estudiado en pacientes tratados con diuréticos.

Inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona. El sistema renina-angiotensina-aldosterona está inapropiadamente activado en los pacientes con insuficiencia cardíaca, especialmente en los tratados con diuréticos. Los antagonistas de los receptores adrenérgicos β inhiben la secreción de renina y se administran a pacientes clínicamente estables aquejados de insuficiencia cardíaca crónica (v. cuadro clínico, «Fármacos utilizados en la insuficiencia cardíaca crónica»). Los IECA y los ARA II inhiben la formación de angiotensina II e inhiben su acción, respectivamente, por lo que reducen la resistencia vascular, mejoran la perfusión tisular y reducen la poscarga cardíaca. También producen natriuresis mediante la inhibición de la secreción de aldosterona y la reducción del efecto estimulador directo de la angiotensina II sobre la reabsorción de Na^+ y HCO_3^- en la porción

[13]Antes se solía recomendar reposo en cama, aunque posteriormente se observó que podía causar atrofia muscular; se ha demostrado que la práctica regular de ejercicio es beneficiosa para los pacientes que puedan tolerarla.

[14]La selección natural posiblemente facilitó los mecanismos que pudieran beneficiar a los jóvenes cazadores con riesgo de hemorragia; las personas de mediana edad o ancianos con mayor riesgo de sufrir insuficiencia cardíaca han pasado ya sus años reproductores.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

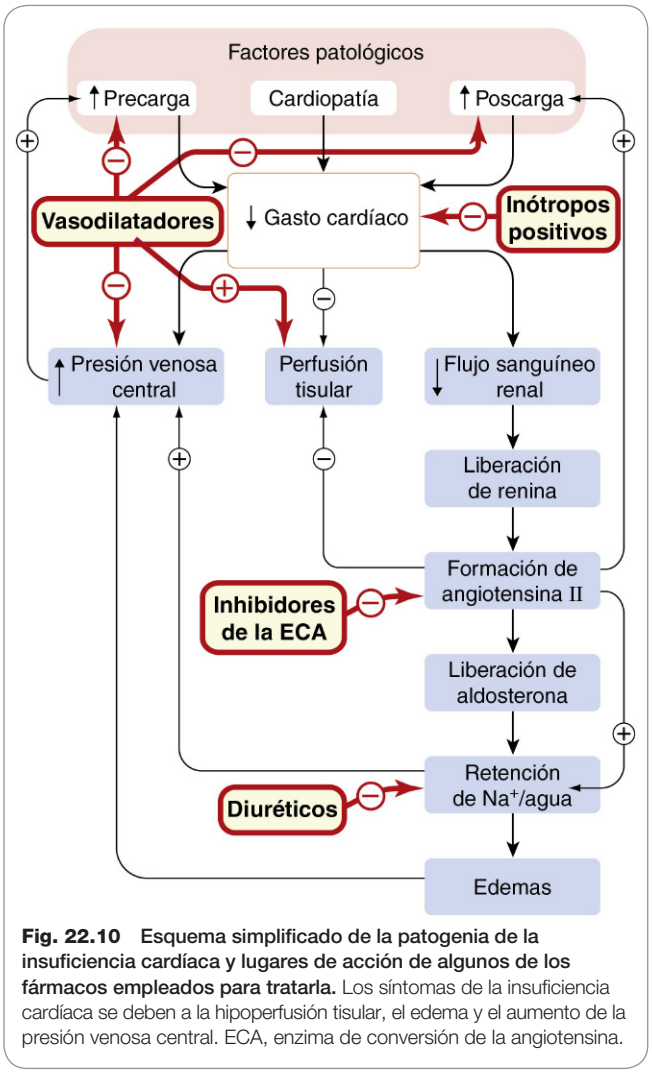


Fig. 22.10 Esquema simplificado de la patogenia de la insuficiencia cardíaca y lugares de acción de algunos de los fármacos empleados para tratarla. Los síntomas de la insuficiencia cardíaca se deben a la hipoperfusión tisular, el edema y el aumento de la presión venosa central. ECA, enzima de conversión de la angiotensina.

inicial del tubo contorneado proximal. Lo más importante de todo es que prolongan la vida.

▼Las diferencias en la farmacología de los IECA y los ARA II generaron la hipótesis de que la coadministración de estos fármacos («bloqueo dual») aportaría un beneficio adicional al aumento de la dosis de cada uno por separado. No obstante, en dos extensos ensayos controlados aleatorizados llevados a cabo en pacientes con infarto agudo de miocardio, se comparó la monoterapia con IECA o ARA II con el tratamiento combinado, y se demostró que este último causa más síntomas debidos a hipotensión, sin constatarse ventaja alguna en cuanto a mortalidad (Pfeffer et al., 2003).

La angiotensina II no es el único estímulo de la secreción de aldosterona y, durante el tratamiento crónico con IECA, las concentraciones de aldosterona circulante vuelven al nivel previo al tratamiento (en un proceso conocido como «escape de la aldosterona»). Esto justifica la combinación de **espironolactona** (un antagonista de aldosterona; v. capítulo 33) con un IECA, lo que disminuye aún más la mortalidad. La **eplerenona** es un antagonista de aldosterona que produce menos efectos secundarios de tipo estrogénico que la espironolactona; al igual que esta, se ha demostrado que mejora la supervivencia en pacientes aquejados de insuficiencia cardíaca cuando se añade al tratamiento convencional. Estos trabajos excluyeron a los sujetos con una disfunción renal; el control minucioso de la concentración plasmática de K^+ es importante cuando reciben un tratamiento basado en un IECA o un ARA II combinado con un antagonista de aldosterona.

***Bloqueo de receptores adrenérgicos* β.** La insuficiencia cardíaca se acompaña de una activación potencialmente perjudicial del sistema nervioso simpático, además del sistema renina-angiotensina y, por ello, se utilizan β-bloqueantes en este trastorno. La mayoría de los clínicos han sido muy cautelosos con estos fármacos, debido a su acción inótropa negativa, pero cuando se inician en bajas dosis y se incrementan lentamente, el **metoprolol,** el **carvedilol** y el **bisoprolol** han demostrado convincentemente que mejoran la supervivencia al asociarse al tratamiento óptimo en pacientes aquejados de insuficiencia cardíaca y estables desde el punto de vista clínico.

Antagonismo de la ADH. La ADH (v. anteriormente y capítulo 33) es liberada en caso de insuficiencia cardíaca y puede contribuir a la aparición de efectos adversos de vasoconstricción (a través de los receptores V_{1A}) e hiponatremia (a través de los receptores V_2).[15] Se hallan disponibles dos antagonistas no peptídicos de los receptores de vasopresina («vaptanes») y otros están en fase de desarrollo (Finley et al., 2005). El **conivaptán** es un antagonista de V_{1A}/V_2 no selectivo aprobado para el tratamiento del síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH) y, por vía intravenosa, para el tratamiento a corto plazo de la insuficiencia cardíaca hipervolémica o euvolémica. El **tolvaptán** es un antagonista selectivo de los receptores V_2 aprobado para el tratamiento oral de la hiponatremia hipervolémica (o euvolémica) clínicamente significativa. No se ha demostrado que este fármaco mejore la supervivencia a largo plazo en la insuficiencia cardíaca, y su posible papel en el tratamiento de esta enfermedad está siendo objeto de una intensa investigación actualmente (Jessup et al., 2009).

Relajación del músculo liso vascular. El trinitrato de glicerilo (capítulo 21) se administra por vía intravenosa para tratar la insuficiencia cardíaca aguda. Su efecto venodilatador reduce la presión venosa y sus acciones sobre la distensibilidad arterial y la reflexión de la onda reducen el trabajo cardíaco. La combinación de **hidralacina** (para reducir la poscarga) con un nitrato orgánico de duración prolongada (para disminuir la precarga) mejoró la supervivencia de pacientes con insuficiencia cardíaca crónica en un ensayo controlado aleatorizado estadounidense, aunque sus resultados indicaron que el efecto beneficioso se limitaba a los pacientes afroamericanos. Este grupo étnico es muy heterogéneo desde el punto de vista genético y no se sabe con exactitud si otros grupos podrían beneficiarse del uso de este fármaco.

Aumento de la fuerza de contracción cardíaca. Los glucósidos cardíacos (capítulo 21) se usan en pacientes con insuficiencia cardíaca que también presentan fibrilación auricular rápida crónica (en los que mejora la función cardíaca y el llenado ventricular al disminuir la frecuencia, además del propio beneficio de su acción inótropa positiva) o en aquellos que continúan sintomáticos a pesar del tratamiento con diuréticos e IECA. La **digoxina** no reduce la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca con ritmo sinusal, pero alivia la sintomatología y reduce los ingresos hospitalarios. Por otro lado, los inhibidores de la PDE (v. capítulo 21) incrementan el gasto cardíaco, pero también la mortalidad de la insuficiencia cardíaca, debido probablemente a la aparición de arritmias cardíacas. La **dobutamina** (un agonista selectivo de los receptores adrenérgicos β_1; v. capítulo 21) se administra por vía intravenosa cuando se precisa una respuesta rápida durante un breve período, por ejemplo después de una intervención quirúrgica cardíaca.

[15]La secreción inadecuada de ADH provoca hiponatremia porque el riñón no consigue excretar agua, pero sigue excretando iones sodio, aunque se siga bebiendo, algo que viene determinado por las costumbres además de por la sed. Esto condiciona una reducción de la concentración plasmática de sodio como consecuencia de la dilución.

Fármacos utilizados en la insuficiencia cardíaca crónica

- Diuréticos de asa, por ejemplo la **furosemida** (capítulo 29).
- Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (p. ej., **ramipril**).
- Antagonistas de los receptores de angiotensina II subtipo 1 (p. ej., **valsartán, candesartán**).
- Antagonistas de los receptores adrenérgicos β (p. ej., **metoprolol, bisoprolol, carvedilol**) introducidos en dosis bajas en pacientes estables.
- Antagonistas de los receptores de aldosterona (p. ej., **espironolactona;** capítulo 29; y **eplerenona**).
- **Digoxina** (v. capítulo 21), especialmente en la insuficiencia cardíaca asociada a fibrilación auricular rápida estable. También está indicada en pacientes que permanecen sintomáticos a pesar del tratamiento óptimo.
- Los nitratos orgánicos (p. ej., **mononitrato de isosorbida**) reducen la precarga y la **hidralacina** disminuye la poscarga. Combinados ambos, prolongan la supervivencia en afroamericanos.

CHOQUE Y ESTADOS HIPOTENSIVOS

El choque es una urgencia médica caracterizada por una perfusión insuficiente de los órganos vitales, generalmente como consecuencia de una presión arterial muy baja. Esto promueve el metabolismo anaerobio y, por tanto, la síntesis de lactato. La mortalidad es muy alta, incluso con tratamiento adecuado en una unidad de cuidados intensivos. El choque puede deberse a diversas agresiones, como hemorragias, quemaduras, infecciones bacterianas, anafilaxia (capítulo 17) e infarto de miocardio (fig. 22.11). El factor común es la disminución del volumen sanguíneo circulante efectivo (hipovolemia); esta puede deberse directamente a una pérdida de sangre o al desplazamiento de líquido desde el plasma a la luz gastrointestinal o el líquido extracelular. La respuesta fisiológica (homeostática) a esta situación es compleja: la vasodilatación en un órgano vital (p. ej., cerebro, corazón o riñón) favorece su perfusión, pero a expensas de una disminución adicional de la presión arterial, con lo que desciende la perfusión de otros órganos. La supervivencia depende de un equilibrio entre la vasoconstricción de lechos vasculares no esenciales y la vasodilatación de los vitales. La diferencia entre la respuesta fisiológica normal a la pérdida de sangre y el choque clínico es que, en este último, la hipoxia tisular provoca efectos secundarios que tienden a magnificar el trastorno primario, en lugar de corregirlo. Por tanto, los pacientes con choque establecido presentan una vasodilatación intensa e inadecuada de órganos no vitales, y esto es difícil de corregir con fármacos vasoconstrictores. La liberación de mediadores (p. ej., histamina, 5-hidroxitriptamina, bradicinina, prostaglandinas, citocinas como interleucinas y factor de necrosis tumoral, NO y, sin duda, otras muchas sustancias todavía sin identificar) causantes de dilatación capilar y extravasación de líquido es lo contrario a lo que se necesita para mejorar la función en estas circunstancias. Los mediadores que favorecen la vasodilatación en el choque convergen en dos mecanismos principales:

1. Activación de canales de potasio sensibles a ATP en el músculo liso vascular mediante la disminución del ATP citoplásmico y el aumento de lactato y protones.
2. Aumento de la síntesis de NO, que activa la fosfatasa de la cadena ligera de miosina y activa los canales K_{Ca}.

Un tercer mecanismo clave parece ser la *deficiencia* relativa de ADH, que se secreta de forma aguda en respuesta a una hemorragia pero luego disminuye, probablemente debido a su agotamiento en la neurohipófisis (v. capítulo 33). Esto contrasta con la situación en la insuficiencia cardíaca *crónica* antes analizada, en la que el *exceso* (en vez de la carencia) de ADH puede ser el que contribuya a la presencia de la patología.

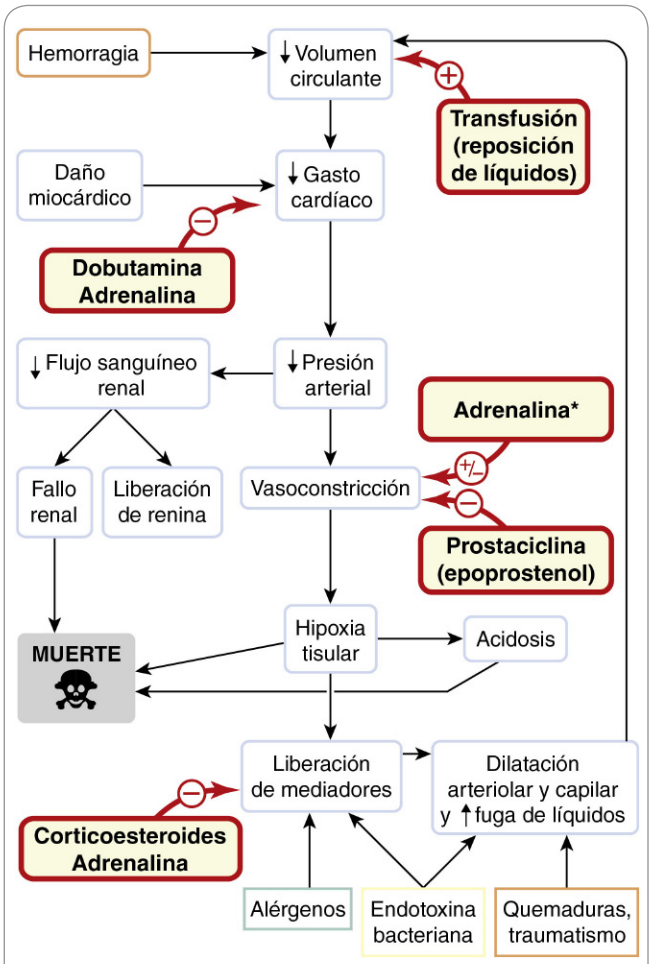


Fig. 22.11 Esquema simplificado de la patogenia del choque hipovolémico. *La adrenalina produce vasodilatación en algunos lechos vasculares y vasoconstricción en otros.

Los pacientes en choque no constituyen una población homogénea, por lo que es difícil realizar estudios clínicos válidos y, a diferencia de lo que sucede en la hipertensión arterial y la insuficiencia cardíaca, hay muy pocos datos que apoyen las estrategias terapéuticas basadas en criterios de valoración clínicos rígidos (como la mejoría de la supervivencia). La *reposición de la volemia* es útil en caso de hipovolemia, los *antibióticos* son esenciales en caso de infección bacteriana persistente y la **adrenalina** puede salvar vidas en el choque anafiláctico, y también se utiliza en medicina intensiva para el tratamiento de choque circulatorio por otras etiologías. La hipoperfusión conduce a una insuficiencia multiorgánica (incluida la renal) y los intensivistas realizan notables esfuerzos para mantener la circulación de estos pacientes con combinaciones de fármacos vasoactivos destinados a optimizar el flujo a órganos vitales. Los ensayos de antagonistas diseñados para bloquear o neutralizar endotoxinas, interleucinas, factor de necrosis tumoral y la forma inducible de NO, así como una preparación de proteína C activada recombinante (**drotrecogina;** v. capítulo 24), han demostrado que son ineficaces, cuando no realmente perjudiciales. La **vasopresina** puede ser eficaz para aumentar

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

la presión arterial, incluso en pacientes con resistencia a la adrenalina, los *glucocorticoides* inhiben la formación de NO y prostaglandinas, aunque no han demostrado su utilidad una vez establecido el choque; el **epoprostenol** (PGI_2) puede ser útil en pacientes con activación inadecuada de las plaquetas (p. ej., *septicemia meningocócica*); los inótropos positivos, como la adrenalina y la **dobutamina,** pueden ayudar a pacientes concretos, al igual que el **levosimendán** (Mebazaa et al., 2007).

VASCULOPATÍA PERIFÉRICA

Cuando el ateroma afecta a las arterias periféricas, el primer síntoma suele ser dolor en las piernas al caminar (claudicación), seguido por el dolor en reposo y, en casos graves, la gangrena de los pies o las piernas. Otros lechos vasculares (p. ej., coronario, cerebral y renal) también suelen estar afectados por la enfermedad ateromatosa en pacientes con vasculopatía periférica. El tratamiento es principalmente quirúrgico, en combinación con fármacos que reducen el riesgo de cardiopatía isquémica y accidente cerebrovascular. El tratamiento farmacológico consiste en antiagregantes plaquetarios (p. ej., **ácido acetilsalicílico, clopidogrel;** v. capítulo 24), una estatina (p. ej., **simvastatina;** v. capítulo 23) y un IECA (p. ej., **ramipril;** v. anteriormente).

ENFERMEDAD DE RAYNAUD

La vasoconstricción inapropiada de pequeñas arterias y arteriolas da lugar al fenómeno de Raynaud (palidez de los dedos durante la vasoconstricción, seguida de coloración azulada por desoxigenación de la sangre estancada y enrojecimiento por hiperemia reactiva tras el retorno del flujo sanguíneo). Este fenómeno puede ser leve, aunque cuando es grave provoca ulceración y gangrena de los dedos. Puede aparecer de forma aislada (enfermedad de Raynaud) o asociado a otras enfermedades, incluidas varias conectivopatías (p. ej., esclerosis sistémica, lupus eritematoso sistémico). El tratamiento de la enfermedad de Raynaud consiste en dejar de fumar (crucial) y evitar el frío; los β-bloqueantes están contraindicados. Los vasodilatadores (p. ej., **nifedipino;** v. capítulo 21) pueden ser útiles en los casos graves; las pruebas obtenidas en diversos estudios a escala pequeña indican que otros vasodilatadores (p. ej., PGI_2 o CGRP) pueden presentar efectos sorprendentemente prolongados, aunque son difíciles de administrar.

HIPERTENSIÓN PULMONAR

Después del nacimiento, la resistencia vascular pulmonar es mucho menor que la resistencia vascular sistémica, y la presión

Fármacos empleados en la hipertensión pulmonar

Los fármacos se usan cuando está indicado para el tratamiento de cualquier causa subyacente; considérense, además, los siguientes:

- Anticoagulantes orales (capítulo 24).
- Diuréticos (capítulo 29).
- **Oxígeno.**
- **Digoxina** (capítulo 21).
- Bloqueantes de los canales del calcio.
- Antagonistas del receptor de endotelina (p, ej., **bosentán, ambrisentán, sitaxentán**) por vía oral en fases no graves de la enfermedad.
- Análogos de prostanoides **(iloprost, treprostinil, beraprost)** por vías de administración parenteral (p. ej., subcutánea o por inhalación) para fases más graves de la enfermedad.
- **Epoprostenol** (capítulo 17). Se administra por infusión intravenosa prolongada y mejora la supervivencia (fig. 22.12).
- El **NO** inhalado se administra en unidades de cuidados intensivos, por ejemplo para crisis de hipertensión pulmonar en recién nacidos.
- Inhibidor de la fosfodiesterasa V: el **sildenafilo** está autorizado para esta indicación.

Trastornos clínicos en los que son relevantes los fármacos vasoactivos

- Hipertensión sistémica:
  - Secundaria a enfermedad de base (p. ej., renal o endocrina).
  - Hipertensión «esencial» primaria, un destacado factor de riesgo de enfermedad ateromatosa (capítulo 23). El tratamiento reduce el exceso de riesgo de accidente cerebrovascular o infarto de miocardio. Las principales clases de fármacos son: a) inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores AT_1; b) antagonistas de los receptores adrenérgicos β; c) antagonistas del calcio, y d) diuréticos.
- Insuficiencia cardíaca. Varios trastornos (más a menudo, cardiopatía isquémica) alteran la capacidad del corazón de satisfacer las necesidades metabólicas. Los diuréticos mejoran los síntomas de edema. Aunque la esperanza de vida se reduce, puede mejorar gracias al tratamiento de pacientes estables desde el punto de vista hemodinámica con:
  - IECA y/o antagonistas de los receptores AT_1.
  - Antagonistas de los receptores adrenérgicos β (p. ej., **carvedilol, bisoprolol**).
  - Antagonistas de aldosterona (p. ej., **espironolactona**).
- Choque. Varias enfermedades (como infecciones bacterianas generalizadas, capítulo 51; reacciones anafilácticas, capítulo 28) producen una vasodilatación inadecuada, hipotensión y reducción de la perfusión tisular con elevación de las concentraciones circulantes de ácido láctico. Se utilizan vasopresores (p. ej., **adrenalina**).
- Vasculopatía periférica. La presencia de placas ateromatosas en las arterias de las piernas se asocia con frecuencia a ateroma en otros territorios vasculares. Las estatinas (capítulo 23) y los fármacos antiplaquetarios (capítulo 24) desempeñan un papel importante.
- Enfermedad de Raynaud. La vasoconstricción inadecuada de las arterias de pequeño calibre en las manos provoca palidez en los dedos seguida de la aparición de una tonalidad azul y dolor. Se utilizan el **nifedipino** u otros vasodilatadores.
- Hipertensión pulmonar, la cual puede ser:
  - Idiopática (un trastorno infrecuente): **epoprostenol, iloprost, bosentán** y **sildenafilo** son beneficiosos en ciertos pacientes.
  - Asociada a neuropatía hipóxica.

arterial pulmonar sistólica se sitúa normalmente en 20 mmHg en adultos.[16]

La presión arterial pulmonar es mucho más difícil de medir que la presión arterial sistémica y a menudo hace necesario un cateterismo, por lo que solo los casos graves y sintomáticos de esta enfermedad son diagnosticados. La hipertensión pulmonar suele producir regurgitación de sangre del ventrículo derecho a la aurícula derecha. La insuficiencia tricuspídea puede utilizarse para estimar de manera indirecta la presión arterial pulmonar. La hipertensión pulmonar puede ser *idiopática* (es decir, de origen desconocido, semejante a la hipertensión esencial en la circulación sistémica) o asociada a otra enfermedad. La elevación de la tensión pulmonar puede deberse a un aumento del gasto cardíaco (como sucede, por ejemplo, en sujetos con cirrosis hepática –en la que la vasodilatación puede acompañar a la exposición intermitente a endotoxinas bacterianas–) o bien en aquellos con conexiones congénitas entre las circulaciones sistémica y pulmonar. La vasoconstricción y la estenosis estructural de las arterias pulmonares de resistencia provocan un aumento de la presión arterial pulmonar, incluso cuando el gasto cardíaco es normal. En algunas situaciones puede haber aumento del gasto cardíaco y de la resistencia vascular pulmonar.

A diferencia de la hipertensión sistémica, la hipertensión pulmonar asociada a otras entidades es notablemente más frecuente que la hipertensión pulmonar idiopática, la cual constituye una enfermedad progresiva grave muy rara. La disfunción endotelial (v. anteriormente y también capítulos 23 y 24) está implicada en su etiología. Los fármacos (p. ej., fármacos anorexígenos, como la **dexfenfluramina,** ya retirada) y las toxinas (como *monocrotalina)* pueden producir hipertensión pulmonar. La oclusión de las arterias pulmonares, por ejemplo por *embolias pulmonares recurrentes* (capítulo 24), es otra posible causa y la *anticoagulación* (v. capítulo 24) es una parte importante del tratamiento. La agregación de eritrocitos deformados en pacientes con *anemia drepanocítica* (capítulo 25) también puede obstruir las arterias pulmonares pequeñas.

El aumento de la resistencia vascular pulmonar podría deberse también a la vasoconstricción y/o las alteraciones estructurales de las paredes de las arterias pulmonares de resistencia. Muchos de los trastornos (como la esclerosis sistémica) asociados al fenómeno de Raynaud mencionado anteriormente se relacionan, igualmente, con la hipertensión pulmonar. La vasoconstricción puede preceder a la proliferación celular y a la hipertrofia de la capa media, que causa engrosamiento de la vasculatura pulmonar. Se trata con vasodilatadores (p. ej., nifedipino). Resultan más prometedores los vasodilatadores con acción antiproliferativa (p. ej., epoprostenol; fig. 22.12), los fármacos que potencian el NO, como el **riociguat,** un activador alostérico de la guanilato ciclasa (v. capítulo 20), recientemente aprobado para esta indicación en Europa y EE. UU., o los antagonistas de la endotelina, como el bosentán y el **ambrisentán.**

Los fármacos empleados en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar y los trastornos clínicos para los que los fármacos vasoactivos son importantes se muestran en los cuadros clínicos.

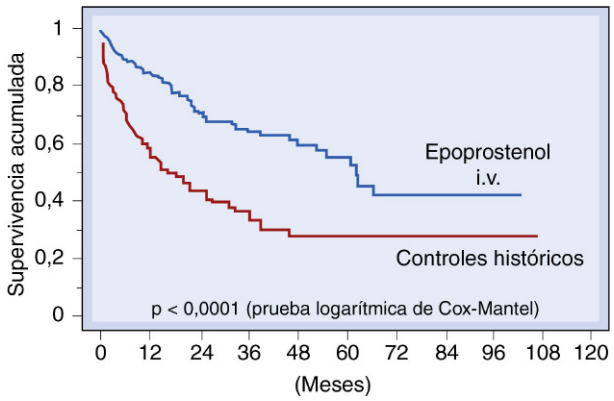


Fig. 22.12 Supervivencia en la hipertensión pulmonar primaria. Datos de supervivencia de 178 sujetos tratados con epoprostenol intravenoso comparados con grupo control histórico formado por 135 pacientes emparejados respecto a la gravedad de la enfermedad. *(Adaptado de Sitbon O et al. 2002 Prog Cardiovasc Dis 45, 115.)*

[16]En la vida fetal, la resistencia vascular pulmonar es alta; la incapacidad de adaptarse al parto se asocia a prematuridad, a la falta de surfactante pulmonar y a la hipoxia. La hipertensión pulmonar resultante se trata por los intensivistas pediátricos con medidas como el aporte de surfactante o la ventilación asistida, que en ocasiones se acompaña de la inhalación de NO (v. capítulo 20).

BIBLIOGRAFÍA Y LECTURAS RECOMENDADAS

Endotelio vascular (v. lecturas recomendadas sobre el óxido nítrico en el capítulo 20)

Prostaciclina

Bunting, S., Gryglewski, R., Moncada, S., Vane, J.R., 1976. Arterial walls generate from prostaglandin endoperoxides a substance (*prostaglandin X*) which relaxes strips of mesenteric and celiac arteries and inhibits platelet aggregation. Prostaglandins 12, 897-913. (*Classic*)

Murata, T., Ushikubi, F., Matsuoka, T., et al., 1997. Altered pain perception and inflammatory response in mice lacking prostacyclin receptor. Nature 388, 678-682. (*I prostanoid receptor-deficient mice are viable, reproductive and normotensive; however, their susceptibility to thrombosis is increased … the results establish that prostacyclin is an endogenous antithrombotic agent*)

Factor hiperpolarizante derivado del endotelio

Félétou, M., Vanhoutte, P.M., 2009. EDHF: an update. Clin. Sci. 117, 139-155. (*Reviews briefly the many endothelial mediators that can cause hyperpolarisation and vascular muscle relaxation*)

Angiogénesis

Carmeliet, P., Jain, R.K., 2000. Angiogenesis in cancer and other diseases. Nature 407, 249-257. (*New approaches to treatment of cancer and other diseases, via a growing number of pro- and antiangiogenic molecules; see also (in same issue) Yancopoulos, G.D., et al., 2000. Vascular specific growth factors and blood vessel formation, 242-248*)

Endotelina

Hickey, K.A., Rubanyi, G., Paul, R.J., Highsmith, R.F., 1985. Characterization of a coronary vasoconstrictor produced by cultured endothelial cells. Am. J. Physiol. 248 (Pt 1), C550-C556. (*Key discovery*)

Kirchengast, M., Luz, M., 2005. Endothelin receptor antagonists - clinical realities and future directions. J. Cardiovasc. Pharmacol. 5, 182-191. (*Critically reviews clinical data on endothelin receptor antagonism in cardiovascular indications against the background of preclinical research*)

Yanagisawa, M., Kurihara, H., Kimura, S., et al., 1988. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. Nature 332, 411-415. (*Tour de force*)

Sistema renina-angiotensina

Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators, 2000. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. N. Engl. J. Med. 342, 145-153. (*Ramipril significantly lowers rates of death, myocardial infarction and stroke in a wide range of high-risk patients*)

Lang, C.C., Struthers, A.D., 2013. Targeting the renin-angiotensin-aldosterone system in heart failure. Nat. Rev. Cardiol. 10, 125-134.

ONTARGET Investigators, 2008. Telmisartan, ramipril or both in patients at high risk for vascular events. N. Engl. J. Med. 358, 1547-1559.

Pfeffer, M.A., McMurray, J.J.V., Velasquez, E.J., et al., 2003. The Valsartan in Acute Myocardial Infarction Yrial I. Valsartan, captopril or both in

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. N. Engl. J. Med. 349, 1839-1906.

Hormona antidiurética

Holmes, C.L., Russell, J.A., 2004. Vasopressin. Semin. Respir. Crit. Care Med. 25, 705-711. (*'A deficiency of vasopressin exists in some shock states and replacement of physiological levels of vasopressin can restore vascular tone. Vasopressin is therefore emerging as a rational therapy for vasodilatory shock.' Reviews rationale, evidence and uncertainties for using vasopressin in shock*)

Fármacos vasodilatadores (v. lecturas recomendadas sobre antagonistas del calcio en el capítulo 21)

Chan, C.K.S., Burke, S.L., Zhu, H., et al., 2005. Imidazoline receptors associated with noradrenergic terminals in the rostral ventrolateral medulla mediate the hypotensive responses of moxonidine but not clonidine. Neuroscience 132, 991-1007. (*The hypotensive and bradycardic actions of moxonidine but not clonidine are mediated through imidazoline receptors and depend on noradrenergic CNS pathways; noradrenergic innervation may be associated with imidazoline receptor protein*)

Insuficiencia cardíaca

Finley, J.J., Konstam, M.A., Udelson, J.E., 2008. Arginine vasopressin antagonists for the treatment of heart failure and hyponatraemia. Circulation 118, 410-421.

Gheorghiade, M., Pang, P.S., 2009. Acute heart failure syndromes. JACC. 53, 557-573.

Jessup, M., Abraham, W.T., Casey, D.E., et al., 2009. 2009 Focused Update: ACCF/AHA Guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. Circulation 119, 1977-2016.

Taylor, A.L., Ziesche, S., Yancy, C., et al., 2004. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. N. Engl. J. Med. 351, 2049-2057. (*Addition of a fixed dose of isosorbide dinitrate plus hydralazine to standard therapy for heart failure including neurohormonal blockers increased survival among black patients with advanced heart failure*)

Choque

Landry, D.W., Oliver, J.A., 2001. Mechanisms of disease: the pathogenesis of vasodilatory shock. N. Engl. J. Med. 345, 588-595. (*Reviews mechanisms promoting inappropriate vasodilation in shock, including activation of ATP-sensitive potassium channels, increased synthesis of NO and depletion of ADH*)

Bibliografía adicional

Mebazaa, A., Nieminen, M.S., Packer, M., et al., 2007. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure. JAMA 297, 1883-1891, for the SURVIVE investigators,. (*Randomised, double-blind trial comparing the efficacy and safety of intravenous levosimendan versus dobutamine in 1327 patients hospitalised with acute decompensated heart failure. Addition of levosimendam did not improve survival of patients treated with dobutamine*)

O'Connor, C.M., Starling, R.C., Hernandez, A.F., et al., 2011. Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure. N. Engl. J. Med. 365, 32-43. (see also Topol, E.T.,2011. *The lost decade of nesiritide. N. Engl. J. Med. 365, 81-82*)

Lecturas recomendadas

Badesch, D.B., Abman, S.H., Ahearn, G.S., et al., 2004. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension - ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 126 (Suppl.), 35S-62S. (*Evidence-based treatment recommendations for physicians involved in the care of these complex patients*)

Beppu, H., Ichinose, F., Kawai, N., et al., 2004. BMPR-II heterozygous mice have mild pulmonary hypertension and an impaired pulmonary vascular remodeling response to prolonged hypoxia. Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. 287, L1241-L1247. (*'Heterozygous mutations of the bone morphogenetic protein type II receptor, BMPR-II, gene have been identified in patients with primary pulmonary hypertension … in mice, mutation of one copy of the BMPR-II gene causes pulmonary hypertension but impairs the ability of the pulmonary vasculature to remodel in response to prolonged hypoxic breathing'*)

Higenbottam, T., Laude, L., Emery, C., Essener, M., 2004. Pulmonary hypertension as a result of drug therapy. Clin. Chest Med. 25, 123-131. (*Reviews anorectic drug-induced pulmonary arterial hypertension and considers mechanisms*)

Humbert, M., Sitbon, O., Simonneau, G., 2004. Drug therapy: treatment of pulmonary arterial hypertension. N. Engl. J. Med. 351, 1425-1436.

Lee, A.J., Chiao, T.B., Tsang, M.P., 2005. Sildenafil for pulmonary hypertension. Ann. Pharmacother. 39, 869-884. (*Sildenafil is a promising and well-tolerated treatment for pulmonary hypertension; well-designed trials are needed*)

Liang, K.V., Williams, A.W., Greene, E.L., Redfield, M.M., 2008. Acute decompensated heart failure and the cardiorenal syndrome. Crit. Care Med. 36 (Suppl. 1), S75-S88. (*Review from Mayo Clinic*)

McLaughlin, V.V., Sitbon, O., Badesch, D.B., et al., 2005. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. Eur. Respir. J. 25, 244-249. (*Bosentan improved survival in patients with advanced primary pulmonary hypertension*)

Napoli, C., Loscalzo, J., 2004. Nitric oxide and other novel therapies for pulmonary hypertension. J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther. 9, 1-8. (*Focus on endothelial NO, NO replacement and related therapies*)

Rich, S., McLaughlin, V.V., 2005. Chapter 67. In: Zipes, D.P., Libby, P., Bonow, R.O., Braunwald, E. (Eds.), Braunwald's Heart Disease. seventh ed. Elsevier, Philadelphia, pp. 1807-1842.

Ritter, J.M., 2011. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in hypertension. Br. Med. J. 342, 868-873. (*Compares the clinical use of these classes of agents*)

Task-force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology, 2004. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. Eur. Heart J. 25, 2243-2278.

Ateroesclerosis y metabolismo lipoproteico

23

RESUMEN

La enfermedad ateromatosa es ubicua y subyace a las causas más frecuentes de muerte (p. ej., infarto de miocardio causado por trombosis –capítulo 24– sobre una placa ateromatosa rota en una arteria coronaria) y discapacidad (accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca) en las sociedades industrializadas. La hipertensión arterial representa uno de los factores de riesgo más importantes de ateroma y su tratamiento con fármacos se aborda en el capítulo 22. En este capítulo se tratarán otros factores de riesgo, en especial la dislipidemia,[1] que al igual que la hipertensión arterial, responden al tratamiento farmacológico. Se describirán brevemente los procesos ateregénicos y de transporte lipídico como la base para comprender las acciones de los fármacos hipolipemiantes. Se describirán algunos compuestos relevantes (estatinas, fibratos, inhibidores de la absorción de colesterol, derivados del ácido nicotínico, derivados de aceites de pescado), prestando una especial atención a las estatinas, las cuales reducen la incidencia de arteriopatías y prolongan la vida.

INTRODUCCIÓN

En este capítulo resumimos el proceso patológico de la aterogénesis y los diferentes enfoques de la prevención de la enfermedad ateroesclerótica. El transporte de las lipoproteínas constituye la base para comprender las acciones de los fármacos empleados para tratar la dislipidemia. Es destacable la importancia de las **estatinas,** cuyo desarrollo ha dado lugar a notables éxitos no solo en la reducción de los niveles plasmáticos de colesterol, sino también en la reducción de los episodios cardiovasculares, en un 25-50%, y en la prolongación de la vida de los pacientes. No obstante, algunas personas no pueden tolerar estos fármacos y otras no responden a ellos. Los datos referidos a otros fármacos que mejoren los resultados relacionados con el tratamiento de las dislipidemias son menos sólidos que los aportados por las estatinas. En este contexto, dos recientes inconvenientes a los que se hace alusión más adelante han puesto en cuestión la fiabilidad de los cambios en las concentraciones de lípidos circulantes en respuesta a fármacos como predictivos de mejoría clínica. Existen, pues, diversas clases de fármacos que se plantean como segunda opción después de las estatinas. De ahí que en este capítulo abunden los datos expuestos «en letra pequeña».

ATEROGÉNESIS

El ateroma es una enfermedad focal de la íntima de las arterias de calibre intermedio y grande. Las lesiones evolucionan a lo largo de varias décadas y durante la mayor parte del tiempo son clínicamente asintomáticas; la aparición de síntomas es indicativa de enfermedad avanzada. A menudo, la detección por métodos no invasivos de las lesiones presintomáticas es complicada, aunque el estudio ecográfico de arterias accesibles (p. ej., carótidas) resulta útil; se pueden detectar algunas alteraciones asociadas, como la reducción de la distensibilidad aórtica y la calcificación arterial mediante la determinación de la velocidad de la onda de pulso aórtico y la calcificación de la arteria coronaria, respectivamente. No se dispuso de modelos animales adecuados hasta que los ratones transgénicos (v. capítulo 7) que carecen de apolipoproteínas o receptores clave en el metabolismo de las lipoproteínas han transformado esta situación. Sin embargo, la mayoría de nuestros conocimientos actuales sobre la aterogénesis proceden de la epidemiología y la anatomía patológica humanas, así como de estudios clínicos.

Los estudios epidemiológicos han identificado numerosos factores de riesgo de enfermedad ateromatosa. Algunos no pueden modificarse (p. ej., antecedentes familiares de cardiopatía isquémica), pero otros sí (tabla 23.1) y se consideran objetivos potenciales de intervención farmacológica. Los ensayos clínicos han demostrado que la modificación de los factores de riesgo puede reducir las consecuencias de la enfermedad ateromatosa. Muchos factores de riesgo (p. ej., diabetes de tipo 2, dislipidemia, tabaquismo) causan disfunción endotelial (v. capítulo 22), como pone de manifiesto la disminución de la respuesta vasodilatadora a acetilcolina o al aumento del flujo sanguíneo (la denominada «dilatación mediada por el flujo», una respuesta inhibida por los fármacos que bloquean la producción de óxido nítrico [NO]; capítulo 20). El endotelio sano sintetiza NO y otros mediadores que confieren protección frente al ateroma, por lo que es probable que los factores metabólicos de riesgo cardiovascular actúen alterando la función endotelial.

La aterogénesis engloba:

1. La *disfunción endotelial,* con alteración de la biosíntesis de NO (capítulo 20), predispone a la ateroesclerosis.
2. La *lesión* del endotelio disfuncional induce la expresión de moléculas de adhesión, lo que favorece la adhesión de monocitos y su migración desde la luz hacia la íntima. Las lesiones se localizan preferentemente en regiones de flujo turbulento, como el origen de las ramas de la aorta.
3. *El colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL)* se transporta hacia la pared del vaso. Las células endoteliales y los monocitos/macrófagos generan radicales libres que oxidan las LDL (oxLDL), lo que origina una peroxidación de los lípidos.
4. Las *oxLDL* son captadas por los macrófagos a través de receptores «basurero». Estos macrófagos reciben el nombre de *células espumosas* por su aspecto histológico «espumoso», el cual se debe a la acumulación de lípidos en el citoplasma, y son característicos del ateroma. La captación de oxLDL activa a los macrófagos, que liberan citocinas proinflamatorias.
5. La acumulación subendotelial de las células espumosas y los linfocitos T da lugar a *estrías lipídicas*.
6. Mecanismos protectores, por ejemplo, *movilización del colesterol de la pared arterial* y transporte al plasma en forma de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL), designado como «transporte reverso de colesterol».
7. Liberación de citocinas y factores de crecimiento por plaquetas activadas, macrófagos y células endoteliales, que estimulan la proliferación del músculo liso y la acumulación de componentes del tejido conjuntivo. Esta

[1]Se prefiere el término dislipidemia a hiperlipidemia, ya que se cree que las concentraciones plasmáticas bajas del colesterol de alta densidad pueden ser nocivas y constituyen una nueva diana terapéutica.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Tabla 23.1 Factores de riesgo modificables de enfermedad ateromatosa

Aumento de colesterol-lipoproteínas de baja densidad
Disminución de colesterol-lipoproteínas de alta densidad
Hipertensión arterial (capítulo 22)
Diabetes mellitus (capítulo 31)
Tabaquismo (capítulo 49)
Obesidad (capítulo 32)
Inactividad física
Aumento de proteína C reactiva[a]
Aumento de factores de la coagulación (p. ej., factor VII, fibrinógeno)
Aumento de homocisteína
Aumento de lipoproteína(a)[b]

[a]Importante asociación con enfermedad ateromatosa, aunque se desconoce si es causal.
[b]Factor posiblemente modificable, aunque existe una fuerte predisposición genética; el ácido nicotínico reduce la lipoproteína(a).

respuesta inflamatoria fibroproliferativa genera una gruesa capa fibrosa de tejido conjuntivo sobre un núcleo rico en lípidos, cuya estructura conforma la placa ateromatosa.

8. *Rotura* de la placa, que aporta el sustrato para la *trombosis* (v. capítulo 24, figs. 24.1 y 24.10). La presencia de un gran número de macrófagos predispone a la rotura de la placa, mientras que el músculo liso vascular y la matriz proteica la estabilizan.

Para comprender el modo en el que los fármacos previenen la enfermedad ateromatosa es necesario dar un somero repaso al proceso de transporte de lipoproteínas.

TRANSPORTE DE LIPOPROTEÍNAS

Los lípidos y el colesterol se transportan en la sangre en forma de complejos macromoleculares de lípidos y proteínas conocidos como *lipoproteínas*. Se componen de un núcleo central de lípidos hidrófobos (triglicéridos o ésteres de colesterol) envueltos por una capa hidrófila de fosfolípidos polares, colesterol libre y *apolipoproteínas*. Se conocen cuatro clases principales de lipoproteínas que se diferencian en la proporción relativa del núcleo lipídico y en el tipo de apolipoproteína (hay varios tipos de apoA y apoB). Cada apolipoproteína se une a sus receptores específicos, los cuales median la captación de partículas de lipoproteínas en el hígado, la sangre, u otros tejidos. Las lipoproteínas se diferencian en tamaño y densidad y es esta propiedad (antes medida por ultracentrifugación, aunque ahora se suele estimar mediante métodos más sencillos) la que constituye la base de su clasificación en las siguientes categorías:

- Partículas de HDL (contienen apoA1 y apoA2), diámetro 7-20 nm
- Partículas de LDL (contienen apoB-100), diámetro 20-30 nm
- Partículas de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) (contienen apoB-100), diámetro 30-80 nm
- Quilomicrones (contienen apoB-48), diámetro de 100-1.000 nm

Cada clase de lipoproteínas tiene una función específica en el transporte de los lípidos y existen vías diferentes para los lípidos exógenos y endógenos, así como vías para el transporte inverso del colesterol (fig. 23.1). En la *vía exógena,* el colesterol y los triglicéridos absorbidos en el íleon se transportan en forma de quilomicrones en la linfa, y posteriormente en el plasma hasta los capilares del músculo y del tejido adiposo. En estos tejidos, los triglicéridos son hidrolizados por acción de la lipoproteína lipasa y los tejidos captan los ácidos grasos libres y el glicerol así formados. Los quilomicrones residuales, que aún contienen todos los ésteres de colesterol, pasan al hígado, donde se unen a receptores de los hepatocitos y sufren un proceso de endocitosis. El colesterol liberado en el hepatocito es almacenado, oxidado a ácidos biliares, secretado con la bilis sin modificaciones o bien puede pasar a la vía endógena.

En la *vía endógena,* el colesterol y los triglicéridos sintetizados se transportan en forma de VLDL desde el hígado hasta el músculo y el tejido adiposo, donde se hidrolizan los triglicéridos para dar lugar a ácidos grasos y glicerol; estos productos pasan a los tejidos del modo descrito anteriormente. Durante este proceso, las partículas de lipoproteína disminuyen de tamaño, pero contienen todos los ésteres de colesterol, por lo que se convierten en partículas de LDL. Esta molécula constituye la fuente de colesterol para las membranas celulares y la síntesis de esteroides (v. capítulos 33 y 35), aunque también desempeña una función esencial en la aterogénesis. Las células captan LDL mediante endocitosis a través de *receptores de LDL* que reconocen apoB-100. El colesterol puede regresar al plasma desde los tejidos en partículas de HDL (transporte inverso de colesterol). El colesterol se esterifica con ácidos grasos de cadena larga en las partículas de HDL y los ésteres de colesterol resultantes se transfieren a las partículas de VLDL o LDL mediante una proteína de transferencia presente en el plasma conocida como *proteína de transferencia de ésteres de colesterol* (CETP). La lipoproteína(a), o Lp(a), es una especie de LDL asociada a la ateroesclerosis ya que se localiza en las lesiones ateroescleróticas. La Lp(a) contiene una apoproteína única, apo(a), de estructura similar al plasminógeno (capítulo 24). La Lp(a) compite con el plasminógeno por su receptor en las células endoteliales. El plasminógeno es habitualmente el sustrato del activador del plasminógeno, el cual es secretado por las células endoteliales y se une a ellas para dar lugar a la enzima fibrinolítica *plasmina* (v. fig. 24.10). Como consecuencia de la unión de Lp(a) al receptor, se produce una menor cantidad de plasmina, se inhibe la fibrinólisis y se favorece la trombosis.

▼ En la actualidad, existe un gran interés por las proteínas de transporte de lípidos que se han implicado en la aterogénesis (Stein y Stein, 2005). La *ACAT* (acilcoenzima A:colesterol acetiltransferasa), que aparece en dos isoformas, cataliza la síntesis intracelular de ésteres de colesterol en los macrófagos, la corteza suprarrenal, el intestino y el hígado. Recientemente, se ha descubierto que el **tamoxifeno,** empleado en el tratamiento y prevención del cáncer de mama (capítulo 35 y 56), es un potente inhibidor de la ACAT (de Medina et al., 2004). La *CETP* está implicada en la transferencia de colesterol entre diferentes clases de partículas de lipoproteínas. La proteína microsómica transportadora de triglicéridos (MTP) es una proteína de transferencia lipídica presente en la luz del retículo endoplásmico y responsable de la unión y transferencia de lípidos entre membranas. Su inhibición interfiere con la secreción de apoB y el ensamblaje de LDL.

DISLIPIDEMIA

La dislipidemia puede ser primaria o secundaria. Las formas *primarias* se deben a una combinación de la dieta y factores genéticos (a menudo, aunque no siempre, poligénicos). Se clasifican en seis fenotipos (clasificación de Frederickson; tabla 23.2). El riesgo de cardiopatía isquémica es especialmente alto en pacientes con un subtipo de hiperlipoproteinemia IIa causado por defectos monogénicos de los receptores de LDL; este subtipo recibe el nombre de *hipercolesterolemia familiar* (HF), y la concentración plasmática de colesterol en los adultos afectados es generalmente mayor de 8 mmol/l en los heterocigotos y de 12-25 mmol/l en los homocigotos. El estudio de la HF permitió a Brown y Goldstein (1986) definir la vía del

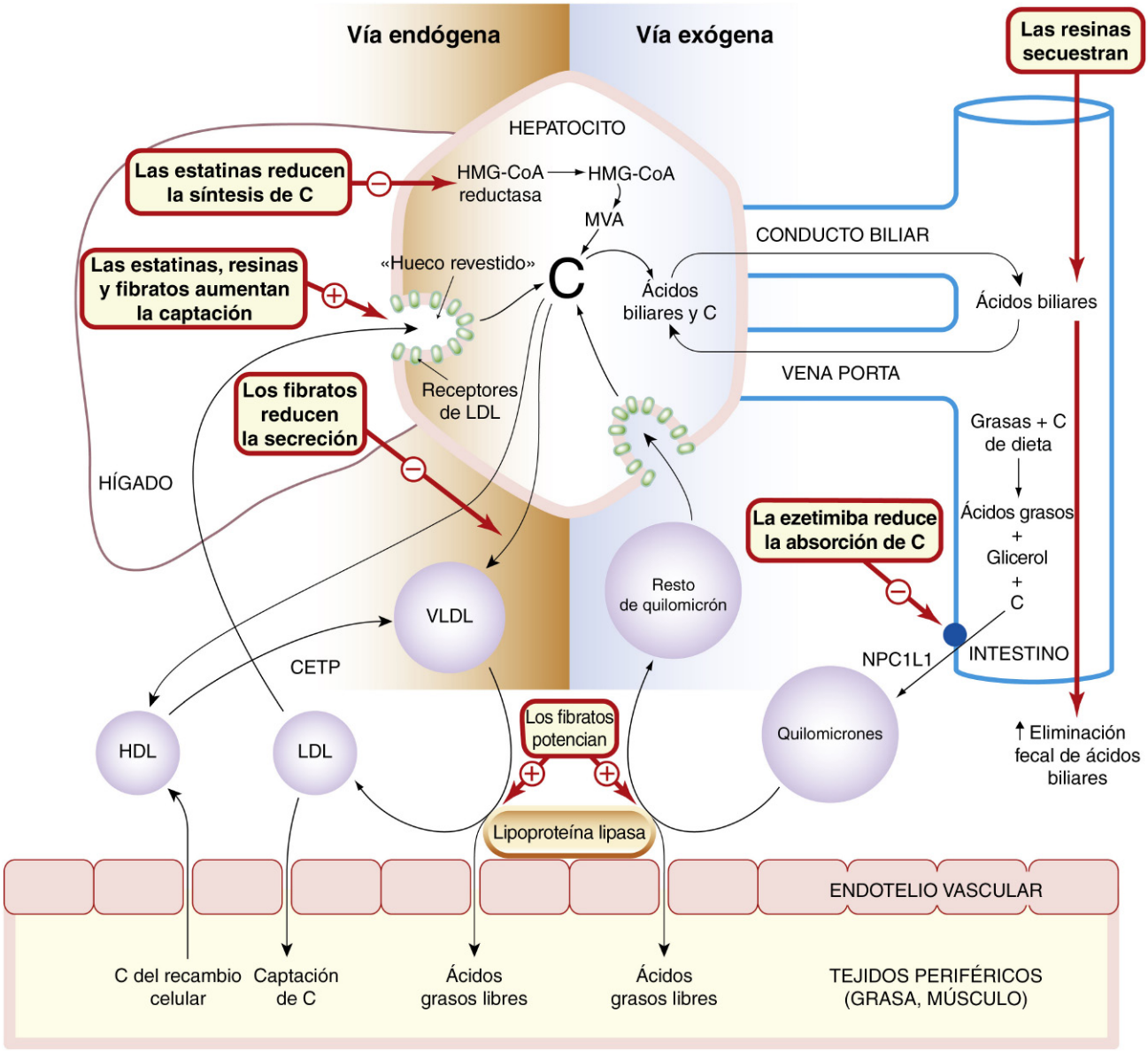


Fig. 23.1 Esquema del transporte de colesterol en los tejidos y de los lugares de acción de los principales fármacos que afectan al metabolismo de las lipoproteínas. C, colesterol; CETP, proteína de transferencia de ésteres de colesterol; HDL, lipoproteína de alta densidad; HMG-CoA reductasa, 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa; LDL, lipoproteína de baja densidad; MVA, mevalonato; NPC1L1, un transportador de colesterol en el borde en cepillo de los enterocitos; VLDL, lipoproteína de muy baja densidad.

Tabla 23.2 Clasificación de las hiperlipoproteinemias de Frederickson/Organización Mundial de la Salud

Tipo	Aumento de lipoproteína	Colesterol	Triglicéridos	Riesgo ateroesclerótico	Tratamiento farmacológico
I	Quilomicrones	+	+++	NE	Ninguno
IIa	LDL	++	NE	Alto	Estatina ± ezetimiba
IIb	LDL + VLDL	++	++	Alto	Fibratos, estatina, ácido nicotínico
III	βVLDL	++	++	Moderado	Fibratos
IV	VLDL	+	++	Moderado	Fibratos
V	Quilomicrones + VLDL	+	++	NE	Fibrato, niacina, combinaciones de aceites de pescado y estatinas

+, aumento de la concentración; LDL, lipoproteínas de baja densidad; NE, no elevado; VLDL, lipoproteínas de muy baja densidad; βVLDL, una forma cualitativamente anómala de VLDL identificada por su patrón electroforético.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

receptor de LDL de la homeostasis del colesterol (por lo que recibieron el Premio Nobel). Los fármacos utilizados para tratar la dislipidemia primaria se describen más adelante.

Las formas secundarias de dislipidemia se deben a otros trastornos, como la diabetes mellitus, el alcoholismo, el síndrome nefrótico, la insuficiencia renal crónica, el hipotiroidismo, las hepatopatías y la administración de fármacos, como la **isotretinoína** (un isómero de la vitamina A administrado tanto por vía oral como tópica frente al acné grave; v. capítulo 27), el **tamoxifeno,** la **ciclosporina** (capítulo 26) y los *inhibidores de la proteasa* utilizados como tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (capítulo 52). Las formas secundarias son tratadas, cuando es posible, corrigiendo la causa subyacente.

Metabolismo de lipoproteínas y dislipidemia

Los lípidos, como el colesterol y los triglicéridos, son transportados por el plasma en forma de lipoproteínas, que se dividen en cuatro clases:

- Los quilomicrones transportan triglicéridos y colesterol del tubo digestivo a los tejidos, donde los primeros son escindidos por la lipoproteína lipasa para liberar ácidos grasos libres y glicerol. Estas moléculas son captadas por el músculo y el tejido adiposo. Los restos de quilomicrones son captados por el hígado, donde el colesterol se almacena, se secreta en la bilis, se oxida para generar ácidos biliares, o bien se convierte en:
  - Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), las cuales transportan colesterol y triglicéridos recién sintetizados a los tejidos, donde estos últimos son retirados del modo descrito y dan lugar a:
  - Partículas de lipoproteínas de densidad intermedia y de baja densidad (LDL) con una gran proporción de colesterol; una fracción del colesterol-LDL es captado por los tejidos y otra parte por el hígado mediante endocitosis, a través de receptores específicos de LDL.
- Las partículas de lipoproteínas de alta densidad (HDL) adsorben el colesterol formado como consecuencia de la degradación celular en los tejidos (incluyendo las arterias) y lo transfieren a partículas de VLDL y LDL mediante la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP).
- Las dislipidemias pueden ser primarias o secundarias a alguna enfermedad (como hipotiroidismo). Se clasifican en seis fenotipos (clasificación de Frederickson) en función del tipo de partícula de lipoproteínas que se encuentre aumentada. Cuanto mayor sea la concentración de colesterol-LDL y menor la de colesterol-HDL, mayor será el riesgo de cardiopatía isquémica.

PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD ATEROMATOSA

A menudo, el tratamiento farmacológico se justifica como complemento de unos hábitos sanos. El tratamiento de la hipertensión arterial (capítulo 22) y, en menor medida, la diabetes mellitus (capítulo 31) reduce la incidencia de la enfermedad ateromatosa sintomática, mientras que los fármacos antitrombóticos (capítulo 24) producen una disminución de la trombosis arterial. La reducción de los niveles de LDL es también eficaz y constituye el objetivo principal de este capítulo, aunque otras etapas de la aterogénesis podrían constituir dianas de la intervención farmacológica.

▼ Los ***inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina*** (capítulo 22) mejoran la función endotelial y prolongan la vida de los pacientes con enfermedad ateromatosa. Se están estudiando otros fármacos que también potencian la síntesis o la biodisponibilidad de NO.

Medidas para elevar los niveles de HDL. El consumo moderado de alcohol eleva los niveles de HDL, existiendo evidencias clínicas que indican la idoneidad de dicho consumo moderado en personas de edad avanzada.[2] El ejercicio regular también aumenta los niveles de HDL circulantes. Por otra parte, no hay certeza de que el tratamiento farmacológico destinado a aumentar las HDL reporte efectos beneficiosos. Los fibratos y los derivados del ácido nicotínico (v. más adelante) elevan ligeramente los niveles de HDL y reducen los de LDL y triglicéridos. En personas con niveles bajos de HDL, la inhibición de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP) con **torcetrapib** eleva de modo significativo el nivel de HDL, pero también la presión arterial, y se ha relacionado con un *incremento* del 60% en la mortalidad por cualquier causa (dando lugar a una brusca interrupción del desarrollo de las investigaciones). No se sabe si se trata de un efecto de clase, pero el **anacetrapib** incrementa también de manera significativa las HDL, sin elevación de la presión arterial; la posible reducción de la mortalidad se comprobará en 2017, cuando concluya un extenso ensayo en curso. La *apoA-I Milano* es una variante de la apolipoproteína A-I identificada en habitantes del medio rural en Italia, con niveles muy bajos de HDL pero sin apenas casos de enfermedad cardiovascular. La infusión de complejos de fosfolípidos de apoA-I Milano recombinante induce una rápida regresión de la ateroesclerosis en modelos animales y, administrada por vía intravenosa, produjo una regresión de la ateroesclerosis en pacientes con síndrome coronario agudo. Se trata de un recurso costoso y que ha de ser administrado por vía intravenosa, aunque la estrategia terapéutica basada en él continúa suscitando un notable interés (v. revisión de Duffy y Rader, 2009).

Los ***antioxidantes*** (p. ej., vitamina C y vitamina E) son relevantes, tanto por los datos que indican una mejora de la función endotelial en sujetos con aumento del estrés oxidativo como por los indicios epidemiológicos según los cuales una dieta rica en antioxidantes se asocia a un menor riesgo de arteriopatía coronaria. Sin embargo, los resultados de los estudios clínicos han sido negativos y varios antioxidantes reducen el HDL. Los **estrógenos,** utilizados para prevenir los síntomas asociados a la menopausia (capítulo 35) y la osteoporosis posmenopáusica, tienen propiedades antioxidantes y desarrollan otras acciones vasculares que podrían ser beneficiosas. Algunos indicios epidemiológicos apuntan que las mujeres que reciben este tratamiento hormonal sustitutivo

Enfermedad ateromatosa

- El ateroma es una enfermedad focal de las arterias de calibre grande e intermedio. Las placas ateromatosas están casi siempre presentes en ciudadanos de países industrializados, evolucionan de forma insidiosa a lo largo de varias décadas y son responsables de las causas más frecuentes de muerte (infarto de miocardio) e incapacidad (p. ej., accidente cerebrovascular) en estas naciones.
- Las estrías lipídicas son la lesión estructural inicial y generan placas fibrosas y/o lipídicas. Los síntomas solo se manifiestan cuando la irrigación a través del vaso se reduce por debajo del nivel necesario para satisfacer la demanda metabólica de los tejidos más allá de la obstrucción.
- Algunos destacados factores de riesgo modificables son la hipertensión arterial (capítulo 22), la dislipidemia (este capítulo) y el tabaquismo (capítulo 49).
- Las características fisiopatológicas corresponden a las de inflamación crónica como respuesta a una lesión. La disfunción endotelial induce la pérdida de ciertos mecanismos protectores, migración de monocitos/macrófagos y linfocitos T, captación y oxidación de colesterol-lipoproteína de baja densidad (LDL), captación de LDL oxidado por los macrófagos, migración y proliferación de células de músculo liso, y acumulación de colágeno.
- La rotura de la placa causa activación plaquetaria y trombosis (capítulo 24).

[2] «Los hombres pecadores, bebedores de ginebra y atiborrados de ron sobreviven tres veintenas de años y diez años más» –o algo más, esperamos…– (NT: Poema anónimo del siglo XIX).

tienen un riesgo menor de padecer enfermedad ateromatosa, pero los estudios controlados han referido resultados *negativos* significativos en la mortalidad de origen cardiovascular (capítulo 35).

Métodos antiinflamatorios. Se ha propuesto un tratamiento farmacológico para reducir la *proteína C reactiva,* aunque es posible que esta proteína constituya un marcador de inflamación vascular en lugar de desempeñar una función activa en la progresión del trastorno. Se están estudiando otros abordajes antiinflamatorios como, por ejemplo, los *inhibidores de la acilcoenzima A:colesterol aciltransferasa (ACAT).*

FÁRMACOS HIPOLIPEMIANTES

Se utilizan varios fármacos con el fin de reducir las LDL plasmáticas. El tratamiento farmacológico acompaña al tratamiento dietético y la corrección de otros factores modificables de riesgo cardiovascular.

Las principales clases de fármacos utilizados en la práctica clínica son:

- Estatinas: inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa.
- Fibratos.
- Inhibidores de la absorción de colesterol.
- Ácido nicotínico o sus derivados.
- Derivados de aceites de pescado.

ESTATINAS: INHIBIDORES DE LA HMG-COA REDUCTASA

La enzima limitante de la síntesis de colesterol es la HMG-CoA reductasa, que cataliza la conversión de HMG-CoA en ácido mevalónico (v. fig. 23.1). La **simvastatina,** la **lovastatina** y la **pravastatina** son inhibidores competitivos, reversibles y específicos de la HMG-CoA reductasa, con valores de K_i cercanos a 1 nmol/l. La **atorvastatina** y la **rosuvastatina** son inhibidores de acción prolongada. La disminución de la síntesis hepática de colesterol regula al alza la síntesis de los receptores de LDL, lo cual estimula el movimiento de C-LDL desde el plasma hacia los hepatocitos. El principal efecto bioquímico de las estatinas consiste, por consiguiente, en reducir en cierta medida las concentraciones plasmáticas del C-LDL. Producen, igualmente, una cierta reducción de la concentración plasmática de triglicéridos y un aumento del C-HDL. Varios estudios clínicos aleatorizados controlados con placebo para evaluar los efectos de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa sobre la morbimortalidad han obtenido resultados positivos.

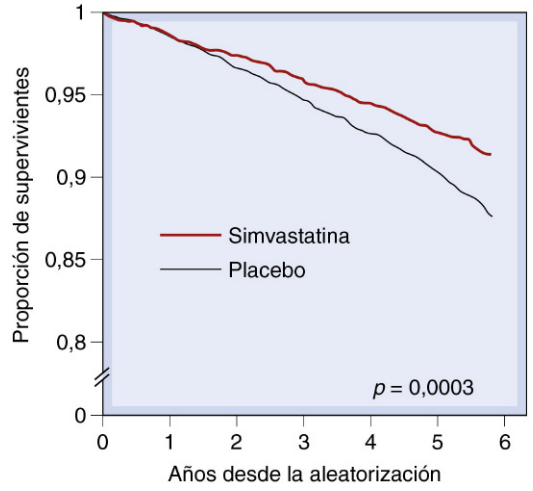


Fig. 23.2 Supervivencia de pacientes con cardiopatía coronaria y colesterol sérico de 5,5 a 8 mmol/l tratados con placebo o simvastatina. El riesgo relativo de muerte del grupo de simvastatina fue de 0,7 (intervalo de confianza del 95% 0,58-0,85). *(Basado en 4S Study 1994 Lancet 344, 1383-1389.)*

▼El estudio Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) reclutó a pacientes aquejados de cardiopatía isquémica y con una concentración plasmática de colesterol de 5,5-8 mmol/l; la simvastatina produjo una disminución del C-LDL sérico en un 35% y la mortalidad en un 30% (fig. 23.2). Se registró una reducción del 42% en las muertes por enfermedad coronaria. Otros estudios de gran tamaño han confirmado la reducción de la mortalidad tanto en pacientes con una cardiopatía isquémica establecida, como en sujetos sanos con riesgo de coronariopatía, en un intervalo amplio de valores de colesterol plasmático y otros factores de riesgo, y tratados con distintas estatinas. La reducción intensiva de las LDL mediante atorvastatina (80 mg) tuvo un efecto más importante en la tasa de problemas cardiovasculares que una dosis de 10 mg, aunque también se asoció a una mayor incidencia de un aumento anómalo de actividad de las transaminasas plasmáticas (signo de lesión hepática). En algunos estudios de prevención secundaria con estatinas, la tasa de incidencias cardiovasculares presentó una relación aproximadamente lineal con la concentración plasmática alcanzada de LDL sobre un intervalo de concentraciones comprendido entre 1,8 y 4,9 mmol/l, y es semejante en los pacientes del grupo placebo o tratados con estatinas, lo que indica que las LDL plasmáticas son una variable subrogada válida del riesgo cardiovascular en este contexto.

Otras acciones de las estatinas

Los productos de la vía del mevalonato reaccionan con proteínas («lipidación», que consiste en la adición a una proteína de grupos hidrófobos, como el prenilo o los grupos farnesilo). Diversas enzimas de membrana importantes (p. ej., NO sintasa endotelial; v. capítulo 20) son modificadas de esta forma. Estos grupos lipídicos actúan como un mecanismo de anclaje de la enzima a orgánulos intracelulares como las cavéolas o el aparato de Golgi. Por consiguiente, en la actualidad existe un gran interés acerca de las acciones de las estatinas que carecen de relación o presentan una relación indirecta con sus efectos sobre el C-LDL plasmático (denominados, en algunas ocasiones, efectos *pleiotrópicos*). Algunas de estas acciones son indeseables (p. ej., la HMG-CoA reductasa dirige la migración de las células germinales primordiales, de modo que la utilización de estatinas está contraindicada durante la gestación), pero muchas otras podrían tener resultados terapéuticos prometedores, como en la enfermedad de Alzheimer en la que la función de las estatinas es controvertida y en la prevención del cáncer de próstata. Entre los potenciales beneficios se cuentan los siguientes:

- Mejora de la función endotelial.
- Reducción de la inflamación vascular.
- Reducción de la agregabilidad plaquetaria.
- Aumento de la neovascularización del tejido isquémico.
- Aumento del número de células endoteliales progenitoras circulantes.
- Estabilización de la placa ateroesclerótica.
- Acciones antitrombóticas.
- Estimulación de la fibrinólisis.
- Inhibición de la migración de las células germinales durante el desarrollo embrionario.
- Inmunodepresión.
- Protección frente a la septicemia.

Se desconoce en qué medida contribuyen estos efectos a las acciones antiateromatosas de las estatinas.

Farmacocinética

Las estatinas de acción lenta se administran por vía oral por la noche con el fin de reducir la síntesis máxima de colesterol a primera hora del día. Se absorben bien y en el hígado, su lugar de acción, se someten a un metabolismo presistémico extenso a través de las vías del citocromo P450 y de glucuronidación. La simvastatina es un profármaco lactona inactivo; se metaboliza a su forma activa, el ácido graso β-hidroxilado correspondiente, en el hígado.

Efectos adversos

Las estatinas disfrutan de buena tolerabilidad; como efectos adversos leves figuran el dolor muscular (mialgia), los trastornos digestivos, el aumento de la concentración plasmática de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

enzimas hepáticas, el insomnio y el exantema. Efectos adversos más graves, poco frecuentes, comprenden lesiones del músculo esquelético (miositis, denominada rabdomiólisis cuando es grave) y angioedema. La miositis constituye un efecto de clase de las estatinas, se asocia también a otros fármacos hipolipemiantes (en particular, los fibratos) y está relacionado con la dosis.[3] Es más frecuente en pacientes con índice corporal magro bajo o hipotiroidismo no corregido.

Aplicaciones clínicas de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas, p. ej., simvastatina, atorvastatina)



- La prevención secundaria del infarto de miocardio y los accidentes cerebrovasculares en sujetos con enfermedad ateroesclerótica sintomática (p. ej., angina, accidentes isquémicos transitorios, después de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular).
- La prevención primaria de arteriopatía en pacientes de riesgo por aumento de la concentración sérica de colesterol, en especial si existen otros factores de riesgo de ateroesclerosis, como diabetes (capítulo 31) o insuficiencia renal (capítulo 29). Se suelen usar algunas tablas (disponibles, p. ej., en el *British National Formulary*) para identificar a los individuos de mayor riesgo.
- La **atorvastatina** reduce el colesterol sérico en individuos con hipercolesterolemia familiar homocigota.
- En dislipidemias graves resistentes a la terapia (p. ej., hipercolesterolemia familiar heterocigótica), se combina la **ezetimiba** con una estatina.
- Contraindicados en la gestación.

FIBRATOS

Existen diversos derivados del ácido fíbrico (fibratos), como el **bezafibrato,** el **ciprofibrato,** el **gemfibrocilo,** el **fenofibrato** y el **clofibrato.** Todos ellos causan una notable reducción de la VLDL circulante y de los triglicéridos, con una disminución moderada (de un 10%) de las LDL y un aumento cercano al 10% de las HDL. El mecanismo de acción de los fibratos es complejo (v. fig. 23.1). Son agonistas de los receptores nucleares PPARα[4] (capítulo 3); en los seres humanos, sus principales efectos son el aumento de la transcripción de los genes que codifican la lipoproteína lipasa, la apoA1 y la apoA5. Así, se favorece la captación hepática de C-LDL. Además de estas acciones sobre las lipoproteínas, los fibratos reducen la proteína C reactiva y el fibrinógeno plasmáticos, mejoran la tolerancia a la glucosa e inhiben la inflamación del músculo liso vascular, al bloquear la expresión del factor de transcripción factor nuclear κB (v. capítulo 3). Al igual que en los efectos pleiotrópicos de las estatinas (v. anteriormente), existe un gran interés por estas acciones, pero todavía se desconoce si serían relevantes en la práctica clínica.

▼En un estudio, el gemfibrocilo redujo la incidencia de cardiopatía isquémica en una tercera parte en comparación con el placebo en hombres de mediana edad con hiperlipoproteinemia primaria, pero los fibratos no han mostrado un aumento de la supervivencia. Un estudio efectuado en unos 2.500 hombres aquejados de cardiopatía coronaria y con niveles bajos de HDL y LDL refirió que la administración de este compuesto aumentaba las HDL y reducía las coronariopatías y los accidentes cerebrovasculares. La frecuencia de incidencias se relacionó con los cambios de las HDL y no con los de triglicéridos ni de las LDL, lo que indica que el aumento de las HDL producido por un fibrato reduce el riesgo vascular.

Efectos adversos

La rabdomiólisis es infrecuente, pero puede ser grave, induciendo insuficiencia renal debida a la excreción renal de proteínas musculares, especialmente mioglobina. Afecta sobre todo a pacientes aquejados de una nefropatía debido a la menor unión a proteínas y a la alteración de la eliminación del fármaco. Es preciso evitar los fibratos en este grupo, al igual que en los alcohólicos, los cuales presentan una predisposición a la hipertrigliceridemia y un mayor riesgo de rabdomiólisis.[5] Las estatinas también pueden ocasionar (de forma muy infrecuente) miositis (v. anteriormente), por lo que no se recomienda la combinación de los fibratos con ese tipo de fármacos (aunque algunos especialistas los combinen entre sí en ciertos casos). Los síntomas gastrointestinales, el prurito y el exantema son mucho más frecuentes que con las estatinas. El **clofibrato** predispone a la litiasis biliar, por lo que su administración se limita a los pacientes sometidos a una colecistectomía (es decir, extirpación de la vesícula biliar).

Aplicaciones clínicas de los fibratos (p. ej., gemfibrocilo, fenofibrato)



- Dislipidemia mixta (es decir, aumento de triglicéridos y colesterol séricos), siempre que no se deba al consumo excesivo de alcohol. El **fenofibrato** es uricosúrico, lo cual puede resultar de utilidad cuando la hiperuricemia coexiste con dislipidemia mixta.
- En sujetos con niveles bajos de lipoproteína de alta densidad y riesgo elevado de enfermedad ateromatosa (con frecuencia, diabéticos de tipo 2; v. capítulo 31).
- En combinación con otros fármacos hipolipemiantes, en pacientes con dislipidemia grave resistente al tratamiento. Sin embargo, estos fármacos pueden incrementar el riesgo de rabdomiólisis.

FÁRMACOS QUE INHIBEN LA ABSORCIÓN DE COLESTEROL

Tradicionalmente, las resinas secuestradoras de ácidos biliares (p. ej., **colestiramina, colestipol**) han sido los únicos fármacos disponibles para reducir la absorción del colesterol, y representaban una de las pocas alternativas para reducir el colesterol plasmático. Tomados por vía oral, estos fármacos secuestran los ácidos biliares en el intestino y evitan su reabsorción y su circulación enterohepática (v. fig. 23.1). La concentración de HDL no se modifica y los fármacos causan, además, una elevación de los triglicéridos como efecto adverso.

▼En un ensayo del American Lipid Research Clinic desarrollado en hombres de mediana edad con hipercolesterolemia, se concluyó que la adición de una resina al tratamiento dietético indujo una disminución en los niveles plasmáticos de colesterol y una reducción del 20-25% en la incidencia de cardiopatía coronaria a lo largo de 7 años, aunque no se dispone de estudios en los que se constate una mejora de la supervivencia. La disminución de la absorción de colesterol exógeno y el incremento del metabolismo del colesterol endógeno a ácidos biliares en el hígado determinan un incremento en la expresión de receptores de LDL en los hepatocitos y, en consecuencia, un aumento del aclaramiento de las LDL de la sangre y una reducción de su concentración plasmática. Las resinas son voluminosas, de sabor desagradable y a menudo producen diarrea. Interfieren con la absorción de las vitaminas liposolubles, de los *diuréticos tiacídicos* (capítulos 22, 29 y 58), de la digoxina (capítulo 21) y de la warfarina (capítulo 24), que

[3]La **cerivastatina,** una potente estatina introducida en una dosis relativamente alta, se retiró del mercado como consecuencia de la rabdomiólisis, que afectaba especialmente a pacientes tratados con gemfibrocilo (esta cuestión se abordará posteriormente en este mismo capítulo).

[4]Por *Peroxisome Proliferator-Activated Receptors,* ¡no pregunte! (Los peroxisomas son orgánulos que no están presentes en las células humanas, por lo que este nombre es, en cierto modo, ¡incorrecto!) Los derivados de tiazolidinediona empleados en la diabetes actúan en receptores PPARγ relacionados (v. capítulo 31).

[5]Por diversas razones, entre las que se cuenta cierta tendencia a mantenerse inmóvil durante períodos prolongados, seguidos de convulsiones (epilepsia alcohólica) y *delirium tremens.*

deben tomarse, por lo tanto, 1 h antes o 4-6 h después de ingerir la resina. Con la introducción de las estatinas, el uso de las resinas en el tratamiento de la dislipidemia quedó relegado al papel de opción complementaria para los pacientes con enfermedad grave (p. ej., HF) y, en una aplicación independiente, para el tratamiento de síntomas asociados a las sales biliares, como prurito (picor) y diarrea (v. cuadro clínico, más adelante). El **colesevelam** (presentado recientemente) es menos voluminoso (dosis diaria de 4 g comparada con los 36 g de la dosis de colestiramina) pero su precio es mayor. Posteriormente, fueron comercializados los esteroles y los estanoles vegetales, compuestos aislados a partir de la pulpa de madera y utilizados en la fabricación de margarinas y yogures. Estas sustancias reducen el colesterol plasmático en menor medida, pero tienen mejor sabor que las resinas.[6] El fitosterol y los ésteres de fitostanol interfieren con la presentación micelar de los esteroles en la superficie de los enterocitos, reduciendo la absorción de colesterol y, consecuentemente, la vía exógena.

EZETIMIBA

La ezetimiba es un miembro del grupo de inhibidores de la absorción del colesterol del tipo azetidinona y complementa los cambios en la dieta y la administración de estatinas en pacientes con hipercolesterolemia. Inhibe la absorción de colesterol (y de los estanoles de origen vegetal) en el duodeno al inhibir una proteína de transporte (NPC1L1) en la membrana apical de los enterocitos, sin que resulte afectada la absorción de vitaminas liposolubles, triglicéridos o ácidos biliares. Debido a su elevada potencia en comparación con las resinas (una dosis diaria de 10 mg), representa un avance útil en el hallazgo de sustitutos de las resinas como tratamientos complementarios de las estatinas en pacientes con dislipidemia grave. Se está llevando a cabo un ensayo clínico que está evaluando su efecto sobre el pronóstico cardiovascular, y sus resultados se esperan con impaciencia.

La ezetimiba se administra por vía oral y es absorbida por las células epiteliales intestinales y se localiza en su la membrana apical, su supuesto lugar de acción. Se metaboliza para transformarse principalmente (>80%) en un metabolito activo. El reciclado enterohepático produce una eliminación lenta. La semivida terminal se acerca a 22 h. Pasa a la leche (al menos, en los estudios realizados con animales), por lo que está contraindicado en mujeres lactantes, a diferencia de las resinas. Por lo general, la ezetimiba se asocia a una tolerabilidad buena, aunque puede producir diarrea, dolor abdominal o cefalea; se han descrito, asimismo, exantema y angioedema.

Aplicaciones clínicas de fármacos que reducen la absorción del colesterol: ezetimiba o resinas secuestradoras de ácidos biliares (p. ej., colestiramina)



- Añadidas a una estatina cuando la respuesta ha sido insuficiente **(ezetimiba).**
- En la hipercolesterolemia, cuando las estatinas están contraindicadas.
- Usos no relacionados con la ateroesclerosis, como:
  - Prurito en pacientes con obstrucción biliar parcial (resina secuestradora de ácidos biliares).
  - Diarrea por ácidos biliares, como la debida a neuropatía diabética (resina secuestradora de ácidos biliares).

ACIDO NICOTÍNICO

▼El ácido nicotínico es una vitamina y, como tal, es clave para muchos procesos metabólicos importantes. Aparte de esto, se ha utilizado en dosis de gramos como compuesto hipolipemiante. Es convertido en nicotinamida, que inhibe la secreción hepática de VLDL (v. fig. 23.1), con las consiguientes reducciones de triglicéridos y LDL circulantes, incluyendo Lp(a), y con incremento de HDL. No se conoce bien su mecanismo de acción, aunque podrían ser consecuencia de un efecto en la lipólisis a través de un receptor huérfano acoplado a proteínas G llamado HM74A, que está presente en las membranas de los adipocitos. Los efectos adversos comprenden sofocos, palpitaciones y molestias digestivas. Desafortunadamente, la adición de ácido nicotínico a una estatina no mejora el pronóstico cardiovascular y, sin embargo, aumenta los efectos adversos importantes (ensayo HSP2-THRIVE).

DERIVADOS DEL ACEITE DE PESCADO

▼Los triglicéridos marinos omega 3 reducen la concentración plasmática de los triglicéridos, pero aumentan la del colesterol. Las concentraciones plasmáticas de triglicéridos se asocian en menor medida que las del colesterol a la arteriopatía coronaria, pero se dispone de datos epidemiológicos según los cuales el consumo habitual de pescado reduce la cardiopatía isquémica, y la complementación de la dieta con ácidos grasos omega 3 poliinsaturados (PUFA) mejora la supervivencia de pacientes con un infarto de miocardio reciente (investigadores GISSI-Prevenzione, 1999). El mecanismo puede deberse a los potentes efectos antiarrítmicos de los ácidos grasos insaturados. Se ignora cuál es el mecanismo de acción del aceite de pescado sobre la concentración plasmática de triglicéridos. Los ácidos grasos insaturados, tales como el ácido eicosapentanoico y el ácido docosahexanoico, abundan en el aceite de pescado, el cual posee otros efectos posiblemente importantes, como la inhibición de la función plaquetaria, la prolongación del tiempo de hemorragia, diversos efectos antiinflamatorios y la reducción del fibrinógeno plasmático. El ácido eicosapentanoico sustituye al ácido araquidónico en las membranas celulares y da lugar a prostaglandinas y tromboxanos de la serie 3 y leucotrienos de la serie 5 (capítulo 17). Este proceso podría explicar sus efectos en la homeostasis, ya que el tromboxano A_3 es un promotor de la agregación plaquetaria mucho menos activo que el tromboxano A_2, mientras que la PGI_3 tiene una potencia similar a la de la PGI_2 como inhibidor de la función plaquetaria. Probablemente, los efectos antiinflamatorios del aceite de pescado se deban en parte a la alteración de la síntesis de leucotrienos; también es relevante la producción de resolvinas a partir del ácido eicosapentaenoico (capítulo 17). Debido al aumento de C-LDL que causa, el aceite de pescado está contraindicado en sujetos afectados por hiperlipoproteinemia de tipo IIa. En el Reino Unido se ha autorizado la utilización de una preparación de ésteres de etilo de ácido omega 3, combinada con fármacos frente a la hipertrigliceridemia, para la prevención de la recidiva del infarto de miocardio; produce un incremento menor del C-LDL y un número más bajo de problemas relacionados con el olor a pescado, el aumento de peso y la dispepsia que las preparaciones anteriores de aceites de pescado.

Otros nuevos tratamientos en desarrollo comprenden fármacos que inhiben la síntesis de escualeno, inhibidores de la proteína microsómica de transporte (MTP) y fármacos que alteran la apoB. Entre estos últimos, el **mipomersén,** autorizado en EE. UU., pero no en Europa, para la hipercolesterolemia familiar (HF) homocigótica (una indicación con bajo interés comercial), es un oligonucleótido no codificante complementario de la región codificante de apoB-100 en el ARNm, que inhibe la síntesis de apoB-100 y LDL. Algunas modificaciones químicas (v. capítulo 59) han permitido que el mipomersén sea resistente a la degradación por nucleasas, por lo que se administra una vez a la semana como complemento de otro tratamiento de la HF homocigótica. Se acumula en el hígado, localización en la que se supone que actúa, aunque también donde genera hepatotoxicidad, que es su principal problema según los organismos reguladores.

La **lomitapida** también se ha aprobado recientemente como complemento del tratamiento de la HF homocigótica. Es un inhibidor de bajo peso molecular de la MTP de triglicéridos. Esta desempeña un papel fundamental en el ensamblaje y liberación de las lipoproteínas que contienen apoB a la circulación, y su inhibición reduce significativamente las concentraciones plasmáticas de lípidos. Esta acción contrasta con la de otros hipolipemiantes, que actúan principalmente aumentando la captación de LDL y que no reducen la secreción de lipoproteínas hepáticas. La lomitapida se administra por vía oral una vez al día, individualizando la dosis según la tolerabilidad.

[6]Lo que tampoco es gran cosa.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Fármacos para la dislipidemia

Los principales fármacos utilizados en los pacientes con dislipidemias son:

- Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas, p. ej., **simvastatina**): inhiben la síntesis de colesterol, aumentando la expresión de los receptores para las lipoproteínas de baja densidad (LDL) en los hepatocitos y, de este modo, la captación hepática del colesterol ligado a LDL (C-LDL). Reducen los episodios cardiovasculares y prolongan la vida de los sujetos de riesgo y, desde el punto de vista clínico, son la clase de fármacos más importante utilizados en el tratamiento de las dislipidemias. Los efectos adversos incluyen mialgias (raramente lesiones musculares graves) y aumento de las enzimas hepáticas.
- Fibratos (p. ej., **gemfibrocilo**): activan los receptores PPARα, aumentan la actividad de la lipoproteína lipasa, reducen la producción de lipoproteínas de densidad muy baja y estimulan la eliminación de LDL por el hígado. Reducen de forma notable la concentración de triglicéridos séricos y aumentan de forma moderada el colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad. Los efectos adversos incluyen daño muscular.
- Fármacos que interfieren con la absorción de colesterol, en general como complemento a la dieta más una estatina:
  - **Ezetimiba.**
  - Alimentos enriquecidos en estanoles.
  - Resinas secuestradoras de ácidos biliares (p. ej., **colestiramina, colesevelam**).
- Derivados de aceite de pescado; ésteres etilo de ácido omega 3.
- El **mipomersén** y la **lomitapida** se presentaron recientemente como complementos para tratar la infrecuente forma homocigótica de la hipercolesterolemia familiar.

BIBLIOGRAFÍA Y LECTURAS RECOMENDADAS

Ateroesclerosis y dislipidemia

Brown, M.S., Goldstein, J.L., 1986. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. Science 232, 34-47. (*Classic from these Nobel Prize winners; see also Goldstein, J.L., Brown, M.S., 1990. Regulation of the mevalonate pathway. Nature 343, 425-430*)

Durrington, P.N., 2005. Hyperlipidaemia: Diagnosis and Management. third ed. Hodder Arnold, London. (*Extremely readable, authoritative book*)

Ross, R., 1999. Atherosclerosis - an inflammatory disease. N. Engl. J. Med. 340, 115-126.

Stein, O., Stein, Y., 2005. Lipid transfer proteins (LTP) and atherosclerosis. Atherosclerosis 178, 217-230. (*Lipid transfer proteins - ACAT, CETP, LCAT and PLTP - and the therapeutic potential of modulating them*)

Estatinas

Hague, W., Emberson, J., Ridker, P.M., 2001. For the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study Investigators. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute events. N. Engl. J. Med. 344, 1959-1965. (*Statins may be effective in preventing coronary events in people with unremarkable serum lipid concentrations but with elevated C-reactive protein, a marker of inflammation and risk factor for coronary disease*)

Liao, J.K., Laufs, U., 2005. Pleiotropic effects of statins. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 45, 89-118. (*'Many pleiotropic effects are mediated by inhibition of isoprenoids, which serve as lipid attachments for intracellular signalling molecules. In particular, inhibition of small GTP-binding proteins, Rho, Ras, and Rac, whose proper membrane localisation and function are dependent on isoprenylation, may play an important role in mediating the pleiotropic effects of statins'*)

Merx, M.W., Liehn, E.A., Graf, J., et al., 2005. Statin treatment after onset of sepsis in a murine model improves survival. Circulation 112, 117-124. (*Statins offer the potential of effective sepsis treatment*)

Van Doren, M., Broihier, H.T., Moore, L.A., et al., 1998. HMG-CoA reductase guides migrating primordial germ cells. Nature 396, 466-469. (*Regulated expression of HMG-CoA reductase provides spatial guide to migrating primordial germ cells*)

Vasa, M., Fichtlscherer, S., Adler, K., et al., 2001. Increase in circulating endothelial progenitor cells by statin therapy in patients with stable coronary artery disease. Circulation 103, 2885-2890. (*May participate in repair after ischaemic injury*)

Otros tratamientos

Ácido nicotínico

Canner, P.L., Furberg, C.D., Terrin, M.L., et al., 2005. Benefits of niacin by glycemic status in patients with healed myocardial infarction (from the Coronary Drug Project). Am. J. Cardiol. 95, 254-257. (*The Coronary Drug Project, conducted during 1966 to 1974, was a randomised, double-blind, placebo-controlled trial in 8341 men with previous myocardial infarction; nicotinic acid significantly reduced total mortality during 6.2 years' treatment plus an additional 9 years of post-trial follow-up*)

HPS2-THRIVE Collaborative Group, 2013. HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25 673 high-risk patients of ER niacin/laropiprant: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment. Eur. Heart J. 34, 1279-1291.

Fibratos

Bloomfield Rubins, H., Davenport, J., Babikian, V., et al., 2001. Reduction in stroke with gemfibrozil in men with coronary heart disease and low HDL cholesterol. The Veterans Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT). Circulation 103, 2828-2833. (*Evidence that increasing HDL reduces stroke*)

Gervois, P., Torra, I.P., Fruchart, J.C., et al., 2000. Regulation of lipid and lipoprotein metabolism by PPAR activators. Clin. Chem. Lab. Med. 38, 3-11. (*Review*)

Aceites de pescado

GISSI-Prevenzione Investigators (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravivenza nell'Infarto Miocardico), 1999. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Lancet 354, 447-455. (*11 324 patients surviving myocardial infarction were randomly assigned supplements of n-3 PUFA, 1 g daily, vitamin E, both or neither for 3.5 years. The primary end point was death, non-fatal myocardial infarction and stroke combined. Dietary supplementation with n-3 PUFA led to a clinically important and statistically significant benefit. Vitamin E had no benefit*)

Ezetimiba

Kosoglou, T., Statkevich, P., Johnson-Levonas, A.O., et al., 2005. Ezetimibe - a review of its metabolism, pharmacokinetics and drug interactions. Clin. Pharmacokinetics 44, 467-494.

Lomitapida

Cuchel, M., Meagher, E.A., du Toit Theron, H., et al., 2013. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. Lancet 381, 40-46. (*See also accompanying editorial: Raal, F.J., PP. 7-8*)

Mipomersén

Merki, E., Graham, M.J., Mullick, A.E., 2008. Antisense oligonucleotide directed to human apolipoprotein B-100 reduces lipoprotein(a) levels and oxidized phospholipids on human apolipoprotein B-100 particles in lipoprotein(a) transgenic mice. Circulation 118, 743-753.

Posibles tratamientos

Duffy, D., Rader, D.J., 2009. Update on strategies to increase HDL quantity and function. Nature. Rev. Cardiol. 6, 455-463.

de Medina, P., Payrá, B.L., Bernad, J., et al., 2004. Tamoxifen is a potent inhibitor of cholesterol esterification and prevents the formation of foam cells. J. Pharmacol. Exp. Ther. 308, 1542-1548. (*Molecular modelling revealed similarity between tamoxifen and ACAT inhibitor*)

Wierzbicki, A.S., 2004. Lipid lowering therapies in development. Expert Opin. Invest. Drugs 13, 1405-1408.

24 Hemostasia y trombosis

RESUMEN

Este capítulo resume las características principales de la coagulación sanguínea, la función plaquetaria y la fibrinólisis. Estos procesos son la base de la hemostasia y la trombosis, y permiten entender las enfermedades hemorrágicas (como la hemofilia) y trombóticas, tanto arteriales (p. ej., accidente cerebrovascular trombótico, infarto de miocardio) como venosas (p. ej., trombosis venosa profunda, embolia pulmonar). Los fármacos anticoagulantes, antiagregantes y fibrinolíticos son especialmente importantes debido a la prevalencia de la trombosis y, por consiguiente, les prestaremos una atención especial.

INTRODUCCIÓN

La hemostasia consiste en impedir la pérdida de sangre a través de vasos sanguíneos lesionados y es fundamental para la vida. Una herida provoca vasoconstricción que se acompaña de:

- Adhesión y activación de las plaquetas.
- Formación de fibrina.

La activación plaquetaria conduce a la formación de un tapón hemostático que detiene la hemorragia y que posteriormente es reforzado por la fibrina. La importancia relativa de cada proceso depende del tipo de vaso (arterial, venoso o capilar) lesionado.

La trombosis es la formación patológica de un tapón «hemostático» dentro de la vasculatura en ausencia de hemorragia («hemostasia en el lugar equivocado»). Hace más de un siglo, Rudolph Virchow señaló tres factores influyentes («tríada de Virchow»), que son: *lesión de la pared vascular,* por ejemplo, por rotura o erosión de una placa ateromatosa; *alteración del flujo sanguíneo,* como sucede en la orejuela de la aurícula izquierda durante la fibrilación auricular o en las venas de unas piernas agarrotadas por permanecer en sedestación incómodamente durante un viaje largo, y *coagulabilidad anómala de la sangre,* como ocurre en las últimas fases de la gestación o durante el tratamiento con ciertos anticonceptivos orales (v. capítulo 35). El aumento de la coagulabilidad de la sangre puede heredarse y se conoce como *trombofilia*. Los *trombos,* que se forman *in vivo,* deben distinguirse de los *coágulos,* que se forman en sangre *in vitro* (p. ej., en un tubo de ensayo). Los coágulos son amorfos y están constituidos por una red difusa de fibrina en la que quedan atrapados indistintamente eritrocitos y leucocitos; por otro lado, los trombos arteriales y venosos presentan estructuras especiales.

Un *trombo arterial* (fig. 24.1) está constituido por el denominado «trombo blanco», integrado principalmente por plaquetas y leucocitos atrapados en una malla de fibrina. Generalmente, se asocia a ateroesclerosis y puede interrumpir el flujo sanguíneo produciendo isquemia o muerte (infarto) del tejido irrigado por el vaso. El trombo venoso es un «trombo rojo», con una pequeña cabeza blanca y una gran cola roja gelatinosa, de composición similar a la de un coágulo, que sigue la dirección del flujo. El trombo puede desprenderse de su localización y desplazarse flotando en la circulación, formando un émbolo; los émbolos venosos suelen alojarse en una arteria pulmonar («embolia pulmonar»), mientras que los émbolos que proceden de trombos formados en el corazón izquierdo o en la arteria carótida se suelen alojar en una arteria del cerebro o de otros órganos, causando la muerte, un accidente cerebrovascular u otros episodios catastróficos.

El tratamiento farmacológico para estimular la hemostasia (p. ej., antifibrinolíticos y hemostáticos; v. más adelante) está indicado cuando este proceso esencial se encuentra alterado (p. ej., factores de la coagulación en la hemofilia o tras un tratamiento anticoagulante excesivo), o cuando resulta difícil detener una hemorragia tras cirugía o en caso de menorragia. Los fármacos para tratar o prevenir la trombosis y la tromboembolia son muy utilizados, ya que estos trastornos son frecuentes y graves. Los fármacos influyen en la hemostasia y la trombosis de tres formas distintas, al actuar sobre:

- Coagulación sanguínea (formación de fibrina).
- Función plaquetaria.
- Eliminación de fibrina (fibrinólisis).

COAGULACIÓN SANGUÍNEA

CASCADA DE LA COAGULACIÓN

La coagulación sanguínea consiste en la conversión de la sangre líquida en un coágulo sólido. El hecho fundamental es la conversión, por la trombina, del *fibrinógeno* soluble en fibras insolubles de *fibrina,* que constituye el paso final de una compleja cascada enzimática. Sus componentes (denominados factores) se encuentran en la sangre en forma de precursores inactivos (cimógenos) de enzimas y cofactores proteolíticos. Se activan mediante proteólisis y las formas activas se designan con el sufijo «a». Los factores XIIa, XIa, Xa, IXa y trombina (IIa) son todos serina proteasas. La activación de una pequeña cantidad de un factor cataliza la formación de cantidades mayores del factor siguiente, que cataliza a su vez la generación de cantidades aún mayores del siguiente y así sucesivamente; por tanto, la cascada constituye un mecanismo amplificador.[1] Como es de esperar, esta cascada enzimática acelerada debe estar controlada por inhibidores; de no ser así, toda la sangre del organismo se solidificaría a los pocos minutos de iniciarse la hemostasia. Uno de los inhibidores más importantes es la *antitrombina III,* que neutraliza todas las serina proteasas de la cascada. El endotelio vascular también limita activamente la extensión del trombo (v. más adelante).

Tradicionalmente existen dos vías principales de formación de fibrina, una llamada «intrínseca» (debido a que todos sus componentes están presentes en la sangre) y otra «extrínseca» (debido a que algunos componentes proceden de fuera de la sangre). La vía intrínseca (que sería mejor denominar vía de contacto) se activa cuando la sangre derramada entra en contacto con superficies artificiales como un vidrio. No obstante, el sistema funciona fisiológicamente a través de la vía extrínseca, denominada también *vía in vivo* (fig. 24.2). Las lesiones de los tejidos exponen la sangre al factor tisular, iniciando el proceso y dando lugar a la producción de una pequeña cantidad de trombina. Esta actúa a través de mecanismos de retroalimentación positiva (sobre Va, VIIIa y plaquetas) que amplifican y propagan el proceso con la producción de más trombina.

[1]La coagulación de 100 ml de sangre requiere 0,2 mg de factor VIII, 2 mg de factor X, 15 mg de protrombina y 250 mg de fibrinógeno.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

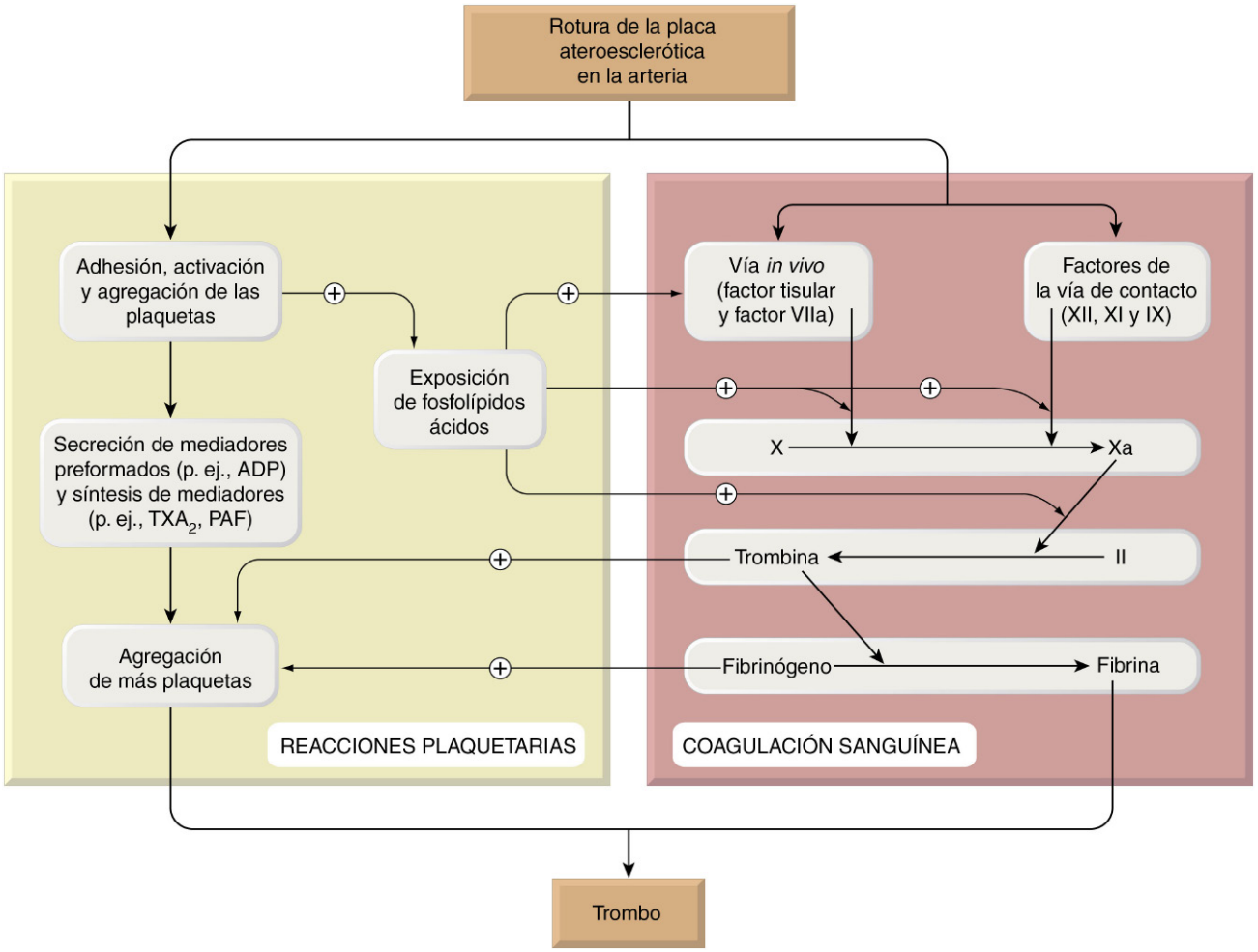


Fig. 24.1 Principales acontecimientos en la formación del trombo arterial. La exposición de fosfolípidos ácidos durante la activación plaquetaria proporciona una superficie sobre la cual los factores IXa y VIIa interaccionan con el factor X; a continuación, el factor Xa interacciona con el factor II, como se observa con más detalle en la figura 24.4. La activación del factor XII inicia también la vía fibrinolítica, que se presenta en la figura 24.10. (En caso de lesión vascular se producen una serie de acontecimientos similares, que conducen a la hemostasia.) PAF, factor activador de las plaquetas; TXA_2, tromboxano A_2.

▼El «factor tisular» es el receptor celular del factor VII que, en presencia de Ca^{2+}, cambia la conformación de su lugar activo. Esto provoca una rápida activación autocatalítica del factor VII a VIIa. El complejo factor tisular-VIIa activa los factores IX y X. Los fosfolípidos ácidos actúan como *catalizadores de superficie*. Estos aparecen durante la activación plaquetaria, que expone fosfolípidos ácidos (especialmente fosfatidilserina), los cuales activan diversos factores de la coagulación, uniéndolos estrechamente en complejos funcionales. Las plaquetas también contribuyen secretando factores de la coagulación, como el factor Va y el fibrinógeno. La coagulación se mantiene por la generación de más factor Xa por el complejo IXa-VIIIa-Ca^{2+}-fosfolípidos. Esto es necesario debido a que el complejo factor tisular-VIIa es rápidamente inactivado en el plasma por el inhibidor de la vía del factor tisular y por la antitrombina III. El factor Xa, en presencia de Ca^{2+}, fosfolípidos y factor Va, activa la protrombina a trombina, la principal enzima de la cascada. La vía de *contacto* (intrínseca) comienza cuando el factor XII (factor de Hageman) se adhiere a una superficie de carga negativa y converge con la vía *in vivo* en el paso de la activación del factor X (v. fig. 24.2). La porción proximal de esta vía no es imprescindible para la coagulación de la sangre *in vivo*.[2] Las dos vías tampoco están separadas por completo antes de su confluencia, y existen diversas retroalimentaciones positivas que favorecen la coagulación.

FUNCIÓN DE LA TROMBINA

La trombina (factor IIa) escinde el fibrinógeno, lo que da lugar a fragmentos que se polimerizan para formar fibrina. También activa el factor XIII, una *fibrinoligasa*, que fortalece los enlaces fibrina-fibrina y estabiliza el coágulo. Además de la coagulación, la trombina también provoca la agregación plaquetaria, estimula la proliferación celular y modula la contracción del músculo liso. Paradójicamente, puede inhibir la coagulación, además de favorecerla (v. más adelante). Los efectos de la trombina sobre plaquetas y músculo liso son iniciados por la interacción con receptores específicos activados por proteasas (PAR; v. capítulo 3), pertenecientes a la superfamilia de los receptores acoplados a proteínas G. Los PAR inician respuestas celulares que contribuyen no solo a la hemostasia y la trombosis, sino también a la inflamación y quizá a la angiogénesis. El mecanismo de transducción de señales es inusual: el receptor, para activarse, requiere la proteólisis por la trombina del dominio N-terminal extracelular, quedando una nueva

[2]El señor Hageman, el paciente con déficit de factor XII que le dio nombre, no murió por una hemorragia masiva sino como consecuencia de una embolia pulmonar: el déficit de factor XII no ocasiona trastornos hemorrágicos.

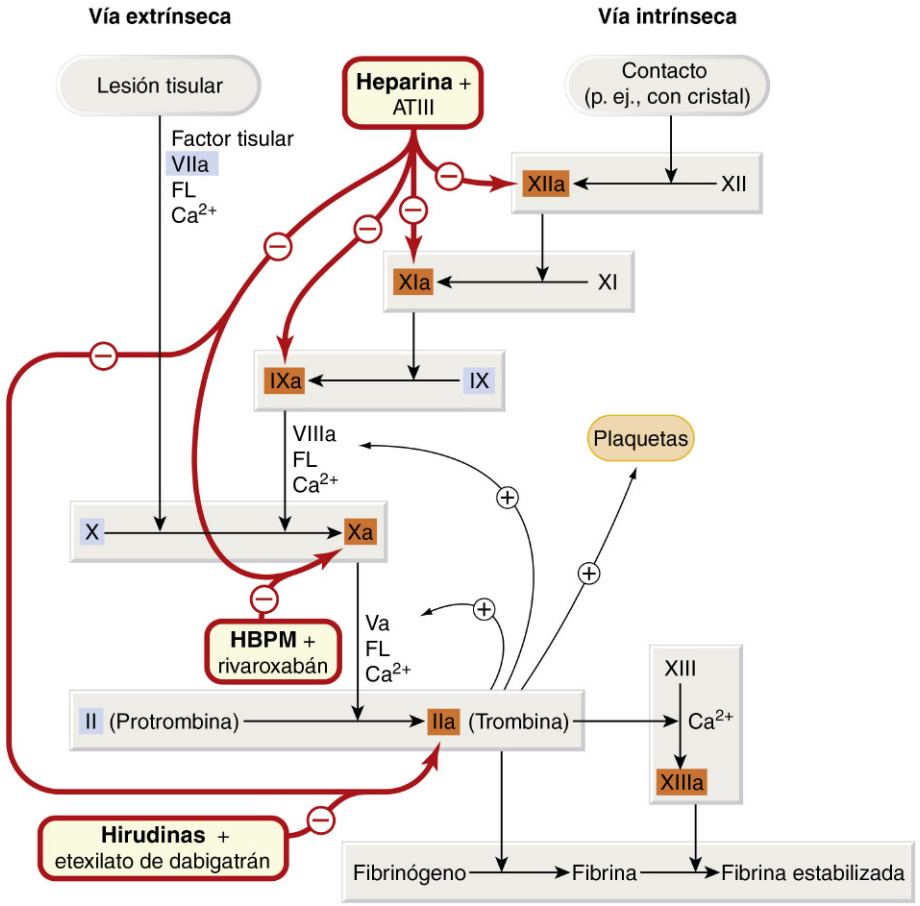


Fig. 24.2 Cascada de la coagulación: lugares de acción de los fármacos anticoagulantes. Los anticoagulantes orales interfieren en la γ-carboxilación postraducción de los factores II, VII, IX y X (señalados con cuadros azules); véase la figura 24.4. Las heparinas activan la antitrombina III. ATIII, antitrombina III; FL, fosfolípidos de carga negativa proporcionados por las plaquetas activadas; HBPM, heparinas de bajo peso molecular.

Hemostasia y trombosis

- La hemostasia es la detención de la salida de sangre por los vasos dañados y es fundamental para la vida. Los fenómenos principales son:
  - Adhesión y activación plaquetaria.
  - Coagulación sanguínea (formación de fibrina).
- La trombosis es una entidad patológica resultante de la activación inadecuada de los mecanismos hemostáticos:
  - La trombosis venosa se suele asociar a estasis sanguínea; los trombos venosos están compuestos por pocas plaquetas y mucha fibrina.
  - La trombosis arterial se suele asociar a ateroesclerosis y el trombo posee un gran componente de plaquetas.
- Una porción de un trombo puede desprenderse, viajar por el torrente sanguíneo en forma de émbolo y quedar alojada en un punto, provocando isquemia e infarto.

secuencia N-terminal que actúa como «agonista atado» (v. fig. 3.7).

ENDOTELIO VASCULAR EN LA HEMOSTASIA Y LA TROMBOSIS

El endotelio vascular, que es el receptáculo que contiene la sangre circulante, puede pasar focalmente de presentar una estructura no trombogénica a ser trombogénico en respuesta a distintas necesidades. Normalmente, el endotelio aporta una superficie no trombogénica gracias al *sulfato de heparano,* un glucosaminoglucano relacionado con la heparina, que es, al igual que esta, un cofactor de la antitrombina III. El endotelio es, por tanto, fundamental para evitar la activación intravascular de las plaquetas y la coagulación. Sin embargo, también interviene activamente en la hemostasia, sintetizando y almacenando varios de sus componentes clave: el factor von Willebrand,[3] el factor tisular y el inhibidor del activador de plasminógeno-1 (PAI-1) son los más importantes. El PAI-1 se secreta en respuesta a la *angiotensina IV,* a través de unos receptores presentes en las células endoteliales y que representan un nexo de unión entre el sistema renina-angiotensina (v. capítulo 22) y la trombosis. Estos factores protrombóticos están involucrados, respectivamente, en la adhesión plaquetaria y en la coagulación y estabilización del coágulo. Sin embargo, el endotelio también interviene en la limitación del trombo. Así, genera prostaglandina (PG) I_2 (prostaciclina; capítulo 17) y óxido nítrico (NO; capítulo 20), convierte el ADP, que causa agregación plaquetaria, en adenosina, que la inhibe (capítulo 16), sintetiza el *activador tisular del plasminógeno* (tPA; v. más

[3]El factor von Willebrand es una glucoproteína que falta en un trastorno hemorrágico hereditario conocido como enfermedad de von Willebrand, que es el menos infrecuente de los trastornos hemorrágicos hereditarios. Es sintetizado por las células endoteliales vasculares (la presencia de factor von Willebrand inmunorreactivo sirve para identificar estas células en los cultivos) y también está presente en las plaquetas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

adelante) y expresa *trombomodulina,* un receptor de trombina. Tras combinarse con la trombomodulina, la trombina activa un anticoagulante, la *proteína C.* La proteína C activada, ayudada por el cofactor proteína S, inactiva los factores Va y VIIIa. Se sabe que esto es fisiológicamente importante debido a que una mutación natural del gen que codifica el factor V (factor V Leiden), que le confiere resistencia a la inactivación por proteína C activada, provoca la forma conocida de trombofilia hereditaria más frecuente.

La endotoxina y varias citocinas, incluido el factor de necrosis tumoral, inclinan la balanza de las funciones protrombótica y antitrombótica del endotelio hacia la trombosis, al provocar la pérdida de heparano (v. anteriormente), y aumentan la expresión del factor tisular y una alteración de la función del NO endotelial. Cuando otros mecanismos limitantes de la coagulación también están alterados o se agotan, puede surgir una coagulación intravascular diseminada. Se trata de una complicación grave de la septicemia y de ciertas neoplasias, y su tratamiento se centra principalmente en la corrección de la enfermedad subyacente.

Coagulación sanguínea (formación de fibrina)

El sistema de la coagulación consta de una cascada de enzimas proteolíticas y cofactores.

- Los precursores inactivos son activados en serie, de modo que cada uno hace que se produzca más del siguiente.
- La última enzima, la trombina, derivada de la protrombina (II), convierte el fibrinógeno soluble (I) en una red insoluble de fibrina, donde quedan atrapadas las células sanguíneas, formando el coágulo.
- La cascada posee dos vías:
  - La vía *in vivo* (extrínseca).
  - La vía de contacto (intrínseca).
- Ambas vías conducen a la activación del factor X a Xa, que convierte protrombina en trombina.
- Los iones de calcio y un fosfolípido (FL) de carga negativa son imprescindibles para tres pasos, concretamente para las acciones de:
  - Factor IXa sobre el factor X.
  - Factor VIIa sobre el factor X.
  - Factor Xa sobre el factor II.
- El FL es aportado por las plaquetas activadas que se adhieren al vaso lesionado.
- Algunos factores promueven la coagulación al fijarse al FL y a un factor serina proteasa, por ejemplo, el factor Va en la activación del II por el Xa, o el factor VIIIa en la activación del X por el IXa.
- La coagulación sanguínea es controlada por:
  - Inhibidores enzimáticos, por ejemplo, antitrombina III.
  - Fibrinólisis.

FÁRMACOS QUE ACTÚAN SOBRE LA CASCADA DE LA COAGULACIÓN

Se utilizan fármacos para modificar la cascada cuando existe algún defecto o exceso en la coagulación.

DEFECTOS DE LA COAGULACIÓN

Las deficiencias genéticamente determinadas de factores de la coagulación son raras. Dos ejemplos son la hemofilia clásica, causada por la falta de factor VIII, y una forma aún más rara de hemofilia (hemofilia B o enfermedad de Christmas), debida a la falta de factor IX (también llamado factor Christmas). La sustitución de factores por vía intravenosa se realiza por especialistas, con objeto de evitar o limitar la hemorragia en estos pacientes. Algunos de ellos desarrollan inhibidores de factores y su tratamiento resulta particularmente difícil (p. ej., por inducción de tolerancia inmunitaria; v. capítulo 6). Los concentrados derivados del plasma están dando paso a proteínas recombinantes puras (p. ej., factores VIII y IX; el factor II recombinante se halla en desarrollo), y se está creando un campo en rápida evolución. También se dispone de una forma recombinante humana de factor VIIa para pacientes con trastornos hemorrágicos graves, aunque puede causar coagulación intravascular.

Los defectos adquiridos de la coagulación son más frecuentes que los hereditarios. Comprenden hepatopatías, deficiencia de vitamina K (universal en los recién nacidos) y tratamiento excesivo con anticoagulantes orales, y pueden ser tratados con vitamina K.

VITAMINA K

La vitamina K (de *Koagulation,* en alemán) es una vitamina liposoluble (fig. 24.3) presente de forma natural en las plantas (vitamina K_1) y como una serie de menaquinonas bacterianas (vitamina K_2) formadas en el intestino (v. Shearer y Newman, 2008, para una revisión). Es imprescindible para la formación de los factores de la coagulación II, VII, IX y X. Todos estos son glucoproteínas con varios residuos de ácido γ-carboxiglutámico (Gla). La interacción de los factores Xa y la protrombina (factor II) con el Ca^{2+} y los fosfolípidos se ilustra en la figura 24.4. La γ-carboxilación se produce después de la síntesis de la cadena de aminoácidos y la enzima carboxilasa requiere vitamina K reducida como cofactor (fig. 24.5). La unión entre factores de coagulación no tiene lugar en ausencia de γ -carboxilación. Consideraciones similares pueden aplicarse a la activación proteolítica del factor X por IXa y VIIa (v. fig. 24.2).

Existen otras proteínas Gla dependientes de vitamina K, entre ellas las proteínas C y S y la osteocalcina ósea.

Administración y aspectos farmacocinéticos

La vitamina K_1 natural **(fitomenadiona)** puede administrarse por vía oral o en inyección intravenosa. Por vía oral requiere sales biliares para su absorción, que tiene lugar a través de un proceso saturable y dependiente de energía en la porción proximal del intestino delgado. Existe también un preparado sintético, el **fosfato sódico de menadiol.** Esta forma es hidrosoluble y no requiere sales biliares para su absorción. El compuesto sintético tarda más tiempo en actuar que la

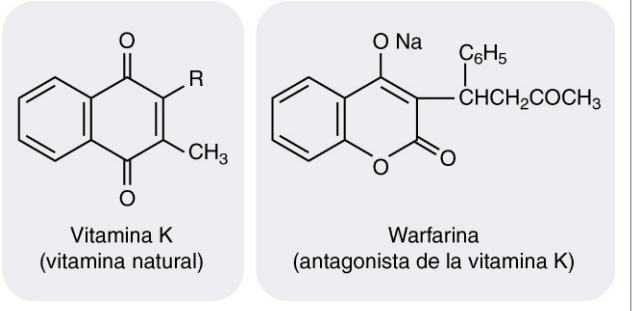


Fig. 24.3 Vitamina K y warfarina. La warfarina es un antagonista de la vitamina K que se emplea como anticoagulante oral. Compite con la vitamina K (obsérvese el parecido entre sus estructuras) por la enzima reductasa (VKORC1) que activa la vitamina K y es su sitio de acción (v. fig. 24.5).

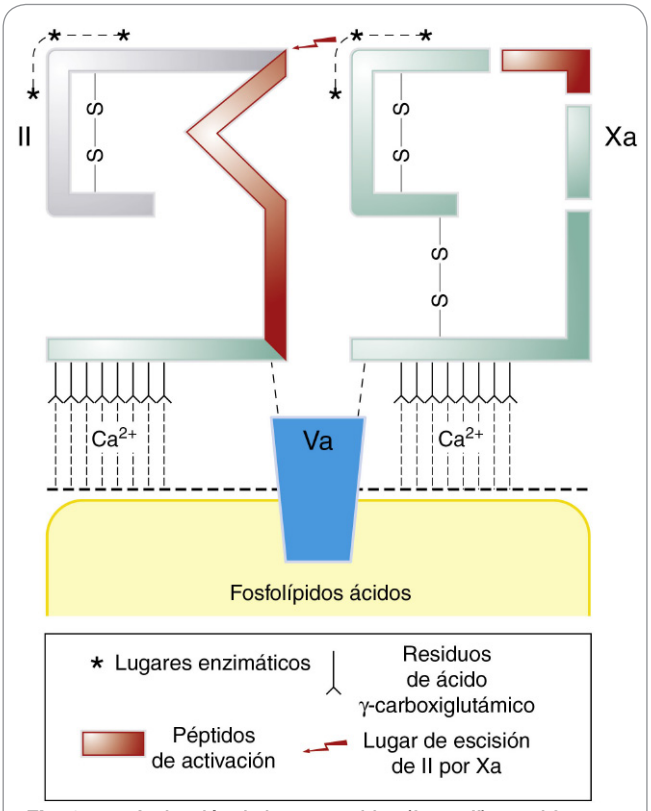


Fig. 24.4 Activación de la protrombina (factor II) por el factor Xa. El complejo de factor Va y un fosfolípido de superficie cargado negativamente (proporcionado por la agregación plaquetaria) crea un lugar de unión para el factor Xa y protrombina (II), que poseen cadenas peptídicas (señaladas en el esquema) parecidas entre sí. Las plaquetas sirven, por tanto, como centro localizador. Los iones de calcio son imprescindibles para la fijación. El factor Xa activa la protrombina, liberando trombina (mostrada en gris). *(Modificado de Jackson CM 1978 Br J Haematol 39, 1.)*

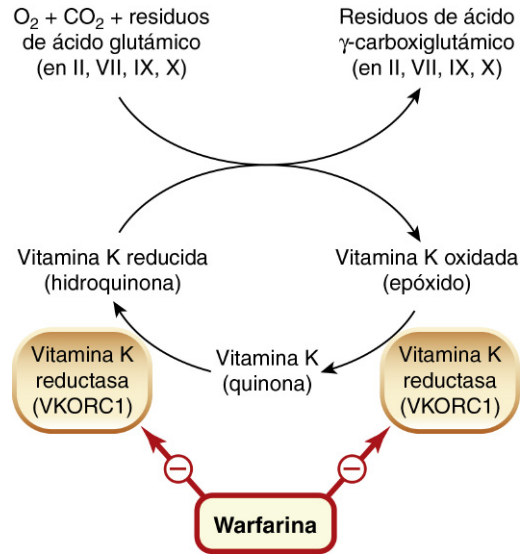


Fig. 24.5 Mecanismo de acción de la vitamina K y la warfarina. Tras la síntesis de las cadenas peptídicas de los factores de la coagulación II, VII, IX y X, la vitamina K reducida (la hidroquinona) actúa como cofactor en la conversión de ácido glutámico a ácido γ-carboxiglutámico. Durante esta reacción, la forma reducida de vitamina K se convierte en su epóxido, que a su vez es reducido a quinona y luego a hidroquinona por la subunidad 1 de la vitamina K epóxido reductasa (VKORC1), el lugar de acción de la warfarina.

fitomenadiona. Existe muy poca vitamina K almacenada en el organismo. Se metaboliza a sustancias más polares que se excretan con la orina y la bilis.

Las aplicaciones clínicas de la vitamina K se resumen en el cuadro clínico.

Aplicaciones clínicas de la vitamina K

- Tratamiento y prevención de hemorragias:
  - Secundarias al uso de anticoagulantes orales (p. ej., **warfarina**).
  - Neonatos: para prevenir la *enfermedad hemorrágica del recién nacido.*
- En deficiencias de vitamina K en adultos:
  - *Esprúe, celiaquía, esteatorrea.*
  - Falta de bilis (p. ej., en la *ictericia obstructiva*).

TROMBOSIS

Las enfermedades trombóticas y tromboembólicas son frecuentes y acarrean graves consecuencias, como infartos de miocardio, accidentes cerebrovasculares, trombosis venosas profundas y embolias pulmonares. Los principales fármacos utilizados para combatir los trombos «blancos» arteriales ricos en plaquetas son los antiagregantes y los fibrinolíticos, que se estudian más adelante. Los principales fármacos utilizados para prevenir o tratar los trombos «rojos» venosos son:

- Anticoagulantes inyectables (**heparina** y nuevos inhibidores de la trombina).
- Anticoagulantes orales (**warfarina** y compuestos relacionados; inhibidores de la trombina activos por vía oral).

Las heparinas y los inhibidores de la trombina actúan de inmediato, mientras que la warfarina y otros inhibidores de la vitamina K requieren varios días para ejercer su efecto. En consecuencia, si la warfarina se usa en el tratamiento de pacientes con trombosis venosa, ha de administrarse también un fármaco de acción inmediata hasta que se instaure el efecto de la warfarina.

HEPARINA (INCLUIDAS HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR)

La heparina fue descubierta en 1916 por un estudiante de segundo curso de medicina en el Johns Hopkins Hospital. Estaba tratando de extraer sustancias tromboplásticas (es decir, coagulantes) de diversos tejidos durante un proyecto de vacaciones pero, en su lugar, encontró un compuesto con actividad anticoagulante potente.[4] Se le dio el nombre de heparina porque se extrajo por primera vez a partir del hígado.

La heparina no es una única sustancia, sino una familia de glucosaminoglucanos sulfatados (mucopolisacáridos). Está presente, junto con la histamina, en los gránulos de los

[4]Una suerte parecida favoreció también a Vane et al. en su descubrimiento de la PGI_2 (capítulo 17), ya que donde buscaban un tipo de actividad biológica encontraron otra. Los análisis químicos más específicos (capítulo 7), a pesar de todas sus ventajas, no pueden aportar este tipo de descubrimientos inesperados.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

mastocitos. Los preparados comerciales se extraen de pulmón bovino o de intestino porcino y, dado que los distintos preparados tienen potencias diferentes, se analizan biológicamente según normas internacionales: las dosis se especifican en unidades de actividad y no de masa.

Los fragmentos de heparina (p. ej., **enoxaparina, dalteparina**) o un pentasacárido sintético **(fondaparinux),** conocidos como heparinas de bajo peso molecular (HBPM), son de acción más prolongada y preferidos a la heparina no fraccionada, que se reserva para situaciones especiales, como las de pacientes con insuficiencia renal en los que las HBPM están contraindicadas.

Mecanismo de acción

La heparina inhibe la coagulación, *in vivo* e *in vitro,* a través de la activación de la antitrombina III. La antitrombina III inhibe a la trombina y otras serina proteasas, al unirse al lugar activo. La heparina modifica esta interacción al fijarse, a través de una secuencia pentasacárida característica, a la antitrombina III, modificando su conformación e incrementando su afinidad por las serina proteasas.

Para inhibir la trombina es necesario que la heparina se fije a la enzima y a la antitrombina III; para inhibir el factor Xa basta con que la heparina se fije a la antitrombina III (fig. 24.6). La deficiencia de antitrombina III es muy rara, pero puede provocar trombofilia y resistencia al tratamiento con heparina.

Las HBPM incrementan la actividad de la antitrombina III sobre el factor Xa pero no sobre la trombina, debido a que las moléculas son demasiado pequeñas para fijarse tanto a la enzima como al inhibidor, algo fundamental para la inhibición de la trombina, pero no para la del factor Xa (v. fig. 24.6).

Administración y aspectos farmacocinéticos

La heparina no se absorbe en el intestino debido a su carga y a su alto peso molecular, por lo que tiene que ser administrada por vía intravenosa o subcutánea (las inyecciones intramusculares provocarían hematomas).

▼Tras la inyección intravenosa de una dosis en bolo, tiene lugar una fase de eliminación rápida, seguida por una eliminación más gradual debido tanto a procesos saturables (como la fijación a sitios específicos de las células endoteliales y los macrófagos) como a procesos no saturables más lentos, incluida la excreción renal. Como resultado, cuando la dosis supera la concentración de saturación, una mayor proporción de su concentración plasmática depende de estos procesos más lentos y la semivida aparente aumenta al hacerlo la dosis (cinética de saturación; v. capítulo 10).

La heparina actúa de inmediato por vía intravenosa, pero cuando se administra por vía subcutánea su acción tarda unos 60 min en comenzar. La semivida de eliminación es de unos 40-90 min. En situaciones urgentes, por tanto, se suele comenzar el tratamiento con una dosis intravenosa en bolo, seguida por una infusión a velocidad constante. Se determina el *tiempo de tromboplastina parcial activada* (TTPa), o alguna otra prueba de coagulación *in vitro,* y se ajusta la dosis de heparina no fraccionada de modo que el resultado de la prueba se sitúe dentro del intervalo deseado (p. ej., 1,5-2,5 veces el valor de control).

Las HBPM se administran por vía subcutánea. Su semivida de eliminación es más larga que la de la heparina no fraccionada y es independiente de la dosis (cinética de primer orden), por lo que sus efectos son más predecibles y pueden administrarse con menos frecuencia (una o dos veces al día). Las HBPM no prolongan el TTPa; a diferencia de la heparina no fraccionada, el efecto de una dosis habitual es suficientemente predecible y no requiere monitorización. Se eliminan principalmente por excreción renal y por ello la heparina no fraccionada se utiliza preferentemente en la insuficiencia renal; sin embargo, con esta excepción las HBPM son al menos tan seguras y eficaces como la heparina no fraccionada y de empleo más cómodo, ya que se puede enseñar a los pacientes a que se inyecten ellos mismos en su casa y, generalmente, no es necesario realizar análisis de sangre ni ajustes de dosis.

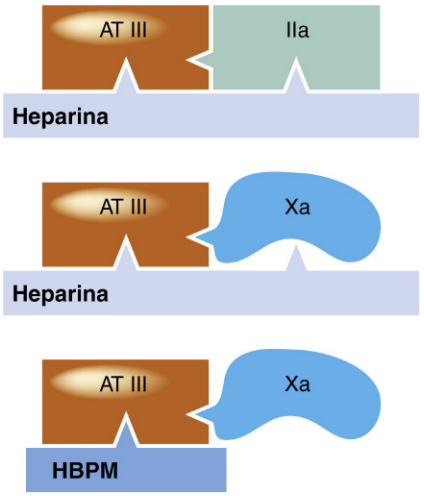


Fig. 24.6 Acción de las heparinas. El esquema muestra la interacción entre heparinas, antitrombina III (AT III) y factores de la coagulación. Para aumentar la inactivación de la trombina (IIa) por la AT III, la heparina tiene que interaccionar con ambas moléculas (arriba), pero para acelerar su efecto sobre el factor Xa basta con que interaccione con la AT III (centro). Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) incrementan la acción de AT III sobre el factor Xa (abajo), pero no pueden incrementar la acción de AT III sobre la trombina porque no pueden fijarse a ambas simultáneamente.

Efectos adversos

Hemorragia. El principal riesgo es la hemorragia, que se trata suspendiendo el tratamiento y, si es necesario, administrando **sulfato de protamina.** Este antagonista de la heparina es una proteína sumamente básica que forma un complejo inactivo con la heparina; se administra por vía intravenosa. La dosis se calcula en función de la de heparina administrada recientemente y es importante no administrarlo en exceso, ya que puede provocar hemorragia por sí mismo. Si es necesario, se practica una prueba de neutralización *in vitro* con una muestra de sangre del paciente para conocer con mayor exactitud la dosis necesaria.

Trombosis. Se trata de un efecto adverso infrecuente, aunque grave, de la heparina y, junto con la necrosis por warfarina, puede atribuirse erróneamente a la evolución natural de la enfermedad que está siendo tratada con heparina.

▼Se asocia paradójicamente a *trombocitopenia inducida por heparina* (TIH). No es raro que tras el inicio del tratamiento con heparina se produzca una disminución transitoria del número de plaquetas, que carece de importancia clínica. La trombocitopenia más grave, a los 2-14 días de comenzar el tratamiento, es poco frecuente y se designa como TIH de tipo II. Se debe a anticuerpos IgM o IgG contra complejos de heparina y contra una quimiocina derivada de plaquetas, el factor plaquetario 4. Los inmunocomplejos circulantes se unen a las plaquetas circulantes e inducen trombocitopenia. Los anticuerpos también se unen al factor plaquetario 4 fijado a la superficie de las células endoteliales, lo que produce una lesión inmunitaria de la pared vascular, trombosis y coagulación intravascular diseminada. Las HBPM tienen menor tendencia que la heparina no fraccionada a producir trombocitopenia y trombosis por este mecanismo. La TIH suele tratarse reemplazando la preparación de heparina causante del problema por **danaparoide** o por un inhibidor directo de la trombina, como la **lepirudina.** El danaparoide es un heparinoide de bajo peso molecular formado por una mezcla de heparano, dermatano y condroitina sulfatos, cuya actividad antitrombótica se ha demostrado fehacientemente.

La ***osteoporosis*** con fracturas espontáneas se ha descrito en pacientes tratados durante períodos prolongados (6 meses o más) con heparina (generalmente durante el embarazo, en el que la administración de warfarina está contraindicada o es problemática). Se desconoce el mecanismo implicado.

El ***hipoaldosteronismo*** (con la consiguiente hiperpotasemia) es poco frecuente, aunque su incidencia aumenta en tratamientos prolongados. Se recomienda controlar la concentración plasmática de K^+ si se prevé que el tratamiento dure >7 días.

Las ***reacciones de hipersensibilidad*** son infrecuentes con heparina, pero más frecuentes con protamina. (También presentan sensibilidad a la protamina los pacientes tratados con insulina cinc protamina; v. capítulo 31. Esta proteína se extrae de huevas de pez, por lo que algunas personas con alergia al pescado pueden presentar sensibilidad a protamina.)

INHIBIDORES DIRECTOS DE LA TROMBINA Y FÁRMACOS RELACIONADOS

Las *hirudinas* son polipéptidos que actúan como inhibidores directos de la trombina. Derivan del anticoagulante presente en la saliva de la sanguijuela medicinal. A diferencia de las heparinas, no dependen de la activación de la antitrombina. La **lepirudina** es una hirudina recombinante que se une de manera irreversible tanto a los sitios de unión a fibrina como a los catalíticos en la trombina, y que se emplea para tratar la tromboembolia en pacientes con TIH de tipo II. Se administra por vía intravenosa, ajustando la dosis en función del TTPa, y puede producir hemorragia o reacciones de hipersensibilidad (exantema o fiebre). La **bivalirudina,** otro análogo de la hirudina, se usa en combinación con **ácido acetilsalicílico** y **clopidogrel** (v. más adelante) en pacientes sometidos a intervenciones coronarias percutáneas. El tratamiento se inicia con un bolo intravenoso seguido de infusión durante un período de hasta 4 h tras la operación. Puede causar hemorragia y reacciones de hipersensibilidad.

Inhibidores directos activos por vía oral. En este ámbito se han registrado varios casos de resultados alentadores luego no confirmados, aunque recientemente se han registrado avances sustanciales y las indicaciones para estos fármacos se han ampliado sensiblemente. Con el tiempo, los inhibidores directos activos por vía oral pueden llegar a reemplazar a la warfarina, un fármaco respetable por su prolongada aplicación, pero problemático por inducir frecuentes efectos adversos graves. El **dabigatrán** es un inhibidor sintético de la serina proteasa. El **etexilato de dabigatrán,** profármaco con una cola hidrófoba, es activo por vía oral y ha sido aprobado para la prevención de la tromboembolia venosa tras intervenciones de sustitución de cadera o rodilla y para la del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en la fibrilación auricular (capítulo 20). Actúa con rapidez y se administra de 1 a 4 h después de la cirugía y, a continuación, una vez al día durante hasta 1 mes (dependiendo del tipo de cirugía), o dos veces diarias de manera indefinida para prevenir el accidente cerebrovascular. La dosis se reduce en pacientes de más de 75 años o que reciben simultáneamente verapamilo o amiodarona. El **rivaroxabán,** inhibidor directo activo por vía oral del factor Xa, más que de la trombina, presenta, sin embargo, similitudes con el dabigatrán en otros aspectos, y está aprobado para las mismas indicaciones y como complemento del tratamiento (y la profilaxis) de la trombosis venosa profunda. El **apixabán** es similar. Estos fármacos se administran en dosis estándar, sin necesidad de control de sus efectos anticoagulantes por parte del laboratorio. Los efectos adversos más comunes de estos fármacos son previsibles (hemorragia y anemia). El rivaroxabán también suele producir náuseas. Se están investigando otras posibles indicaciones para estos fármacos. En caso de que se demostraran seguros y eficaces para otras indicaciones, podrían modificarse las pautas de tratamiento clínico de un amplio grupo de pacientes a los que actualmente se les administra warfarina (v. cuadro clínico «Aplicaciones clínicas de los anticoagulantes», más adelante).

▼ Se están estudiando otras estrategias. Entre ellas figuran varios anticoagulantes naturales (inhibidor de la vía del factor tisular, trombomodulina y proteína C) sintetizados mediante tecnología recombinante. Un abordaje especialmente ingenioso es el desarrollo de agonistas de la trombina selectivos para las propiedades anticoagulantes de la trombina. Una de estas trombinas modificadas, que difiere en un único aminoácido, posee especificidad de sustrato por la proteína C. Induce anticoagulación en monos sin prolongar los tiempos de hemorragia y esto indica que podría producir menos hemorragias que los anticoagulantes convencionales (Bah et al., 2009).

WARFARINA

▼ Los anticoagulantes orales se descubrieron como resultado indirecto de un cambio de la política agrícola norteamericana en los años 1920-1930. Parte del maíz se sustituyó por trébol en la alimentación del ganado vacuno y se produjo una epidemia de muertes por hemorragias entre el ganado. Se descubrió que la causa era la presencia de *bishidroxicumarina* en el trébol deteriorado y, a partir de ese hecho, se descubrió la warfarina (denominada así a partir del acrónimo de la Wisconsin Alumni Research Foundation). Uno de sus primeros usos fue como veneno para ratas, aunque durante los últimos 50 años se ha utilizado como el anticoagulante de referencia en el tratamiento y la profilaxis de la enfermedad tromboembólica.

La **warfarina** (v. fig. 24.3) es el anticoagulante oral más importante; otros compuestos alternativos con un mecanismo semejante de acción, como la **fenindiona,** solo se usan actualmente en los pocos pacientes que experimentan reacciones adversas idiosincrásicas con warfarina. La individualización de la dosis de este fármaco, junto con otros antagonistas de la vitamina K, requiere análisis sanguíneos frecuentes, por lo que son poco prácticos, además de tener un margen pequeño de seguridad.

Mecanismo de acción

Los antagonistas de la vitamina K solo actúan *in vivo* y no tienen efecto alguno sobre la coagulación si se añaden a la sangre *in vitro.* Interfieren en la γ-carboxilación postraducción de los residuos de ácido glutámico de los factores de la coagulación II, VII, IX y X. Lo hacen a través de la inhibición de la *subunidad 1 del complejo de la vitamina K epóxido reductasa* (VKORC1), inhibiendo de este modo la reducción de la vitamina K epóxido a su forma hidroquinona activa (v. fig. 24.5). La inhibición es competitiva (lo que refleja la similitud estructural entre la warfarina y la vitamina K; v. fig. 24.3). El gen *VKORC1* es polimórfico (v. capítulo 11) y diferentes haplotipos del mismo presentan diferentes afinidades para la warfarina. Aunque no es aún un procedimiento de rutina, la genotipificación para determinar el haplotipo, combinada con la genotipificación de la *CYP2C9* (v. más adelante), puede reducir la variabilidad en la respuesta a la warfarina en aproximadamente un tercio. El efecto de la warfarina necesita varios días para desarrollarse, debido al tiempo requerido para la degradación de los factores de coagulación carboxilados preformados. Así pues, el inicio de su acción depende de las semividas de eliminación de los factores pertinentes. El factor VII, con una semivida de 6 h, es el afectado en primer lugar y, a continuación, lo son los factores IX, X y II, con semividas respectivas de 24, 40 y 60 h.

Administración y aspectos farmacocinéticos

La warfarina se absorbe rápida y totalmente en el tubo digestivo tras su administración por vía oral. Posee un volumen de distribución pequeño, al fijarse fuertemente a la albúmina plasmática (v. capítulo 8). La concentración sanguínea máxima se alcanza 1 h después de la ingestión pero, debido al mecanismo de acción, no coincide con el efecto farmacológico máximo, que tiene lugar unas 48 h más tarde. El efecto sobre el tiempo de protrombina (TP; v. más adelante) de una dosis única comienza después de unas 12-16 h y dura entre 4 y 5 días. La warfarina

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

es metabolizada por la CYP2C9, que presenta polimorfismo (v. capítulo 11). En parte, a consecuencia de esto su semivida es muy variable, llegando a 40 h en muchos individuos.

La warfarina atraviesa la placenta y no se administra en los primeros meses del embarazo por ser un teratógeno (v. tabla 57.2, capítulo 57), ni en las últimas fases, debido a que puede producir una hemorragia intracraneal en el niño durante el parto. Aparece en la leche durante la lactancia. Esto teóricamente podría ser de importancia, debido a que los recién nacidos presentan una deficiencia natural de vitamina K. Sin embargo, a todos los niños se les administra sistemáticamente vitamina K para prevenir trastornos hemorrágicos y, por tanto, la toma de warfarina por la madre no supone, en general, ningún riesgo.

La utilización terapéutica de la warfarina requiere un cuidadoso equilibrio entre evitar una administración demasiado escasa, que sería ineficaz como anticoagulante, o excesiva, lo que originaría hemorragias. El tratamiento es complicado no solo porque el efecto de cada dosis no se comprueba hasta 2 días después de administrarla, sino también porque existen numerosos factores que modifican la sensibilidad a la warfarina, tales como interacciones con otros fármacos (v. capítulo 9). El efecto de la warfarina se controla determinando el tiempo de protrombina (TP), expresado en forma de *cociente normalizado internacional* (INR).

▼El TP es el tiempo que tarda en coagularse el plasma citratado tras añadirle Ca^{2+} y una tromboplastina de referencia normalizada; se expresa en forma de cociente (cociente de TP) entre el TP del paciente y el TP de una mezcla de plasmas de sujetos sanos no medicados. Debido a la variabilidad de las tromboplastinas, pueden obtenerse resultados distintos en diferentes laboratorios. Para normalizar internacionalmente las determinaciones de TP, a cada tromboplastina se le asigna un Índice de Sensibilidad Internacional (ISI) y el TP del paciente se expresa en forma de INR, donde INR = (cociente de TP)^{ISI}. Este tipo de proceso de normalización entre laboratorios no es del agrado de los puristas, pero proporciona resultados similares cuando un paciente se traslada de una ciudad a otra, por ejemplo, de Birmingham a Baltimore. Los hematólogos pragmáticos argumentan que el sistema no debe ser muy malo, cuando todos lo utilizan.

La dosis de warfarina suele ajustarse de modo que el INR sea de 2-4, aunque la cifra exacta depende de la situación clínica. La duración del tratamiento también varía, aunque en varias indicaciones (p. ej., para prevenir tromboembolias en la fibrilación auricular crónica) se plantea a largo plazo, con el desafío logístico que supone proporcionar una red de distribución de anticoagulante para las clínicas que también deberán atender las sucesivas visitas de los pacientes y la repetición de pruebas sanguíneas.

FACTORES QUE POTENCIAN LA WARFARINA

Diversas enfermedades y fármacos potencian el efecto de la warfarina, lo que incrementa el riesgo de hemorragia.

Enfermedades

Las hepatopatías interfieren en la síntesis de factores de la coagulación; los trastornos que aumentan el metabolismo, como la fiebre o la tirotoxicosis, aumentan el efecto de los anticoagulantes al favorecer la degradación de los factores de la coagulación.

Fármacos (v. también capítulo 9)

Muchos fármacos potencian el efecto de la warfarina.

Fármacos que inhiben el metabolismo hepático. Algunos ejemplos son el **cotrimoxazol,** el **ciprofloxacino,** el **metronidazol,** la **amiodarona** y muchos antimicóticos azólicos. Los efectos estereoselectivos (la warfarina es un racemato y sus isómeros se metabolizan de forma distinta entre sí) se describen en el capítulo 9.

Fármacos que inhiben la función plaquetaria. El ácido acetilsalicílico aumenta el riesgo de hemorragia si se administra a pacientes tratados con warfarina, aunque esta combinación puede emplearse sin riesgo si se realiza un seguimiento estrecho. Otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) originan un aumento del riesgo de hemorragias, en parte debido a su efecto en la síntesis de tromboxano en las plaquetas (capítulo 26) y, en el caso de algunos AINE, por inhibición del metabolismo de la warfarina, como se ha dicho anteriormente. Algunos antibióticos, como el **moxalactam** y la **carbenicilina,** inhiben la función plaquetaria.

Fármacos que desplazan a la warfarina de sus lugares de unión a la albúmina plasmática. Algunos AINE y el **hidrato de cloral,** por ejemplo, aumentan transitoriamente la concentración de warfarina libre en el plasma, compitiendo con esta en la unión a la albúmina plasmática. Este mecanismo rara vez provoca efectos clínicamente importantes, salvo que se acompañe de la inhibición adicional del metabolismo de la warfarina, como es el caso de la **fenilbutazona** (capítulo 9).

Fármacos que inhiben la reducción de vitamina K. Entre estos fármacos cabe destacar a las *cefalosporinas*.

Fármacos que disminuyen la disponibilidad de vitamina K. Los antibióticos de amplio espectro y algunas *sulfamidas* (v. capítulo 50) reducen la flora intestinal, que normalmente sintetiza vitamina K_2, pero este efecto es poco importante, salvo que exista al mismo tiempo una deficiencia dietética.

FACTORES QUE REDUCEN EL EFECTO DE LA WARFARINA

Estados fisiológicos/enfermedades

La respuesta a la warfarina es menor en situaciones con una mayor síntesis de factores de la coagulación (p. ej., gestación). Igualmente, el efecto de los anticoagulantes orales es menor en el hipotiroidismo, que se asocia a una menor degradación de factores de la coagulación.

Fármacos (v. también capítulo 9)

Varios fármacos reducen la eficacia de la warfarina; esto hace que haya que utilizar dosis mayores para lograr el INR deseado. Además, la dosis de warfarina debe reducirse cuando la administración del fármaco que interactúa se interrumpe, a fin de evitar la hemorragia.

Vitamina K. Esta vitamina está presente en algunas nutriciones parenterales y preparados vitamínicos.

Fármacos inductores de las enzimas P450 hepáticas. La inducción enzimática (p. ej., **rifampicina, carbamacepina**) incrementa la velocidad de degradación de la warfarina. La inducción desaparece a veces lentamente después de suspender el fármaco, lo cual dificulta el ajuste correcto de la dosis.

Fármacos que reducen la absorción. Los fármacos que se unen a la warfarina en el tubo digestivo, como la **colestiramina,** reducen su absorción.

EFECTOS ADVERSOS DE LA WARFARINA

La *hemorragia* (sobre todo intestinal o cerebral). Según la urgencia de la situación, el tratamiento puede consistir en retirar la warfarina (ante problemas leves) o administrar vitamina K, plasma fresco o concentrados de factores de la coagulación (ante hemorragias potencialmente mortales).

Los anticoagulantes orales son *teratógenos,* produciendo alteraciones en el desarrollo de los huesos, fenómeno que se relaciona con su unión a la osteocalcina, una proteína dependiente de la vitamina K.

Pueden provocar *hepatotoxicidad,* pero es infrecuente.

La *necrosis de partes blandas* (p. ej., en mamas o nalgas) debida a una trombosis en vénulas es un efecto infrecuente pero grave que ocurre poco después de comenzar el tratamiento y que se atribuye a la inhibición de la biosíntesis de proteína C, cuya semivida de eliminación es más corta que la de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K; esto provoca

Fármacos que actúan sobre la coagulación sanguínea

Fármacos procoagulantes: vitamina K

- La forma reducida de la vitamina K es un cofactor de la γ-carboxilación postraducción de un residuo de ácido glutámico (Glu) de los factores II, VII, IX y X. Los residuos γ-carboxilados de ácido glutámico (Gla) son imprescindibles para que estos factores interaccionen con el Ca^{2+} y con el fosfolípido de carga negativa.

Anticoagulantes inyectables (p. ej., heparina, heparinas de bajo peso molecular)

- Potencian la acción de la antitrombina III, un inhibidor natural que inactiva Xa y la trombina.
- Actúan tanto *in vivo* como *in vitro.*
- La actividad anticoagulante se debe a una secuencia pentasacárida con gran afinidad por antitrombina III.
- El tratamiento con **heparina** se controla mediante el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) y se individualiza la dosis. La heparina no fraccionada (HNF) se emplea en pacientes con deterioro de la función renal.
- Las **heparinas de bajo peso molecular** (HBPM) ejercen el mismo efecto sobre el factor X que la heparina, pero su efecto sobre la trombina es menor; no obstante, su eficacia terapéutica es similar a la de **heparina** y no precisan de monitorización ni ajustes individuales de la dosis. Los pacientes pueden administrárselas por vía subcutánea en su propio domicilio. Son preferibles a la HNF, excepto en pacientes con deterioro de la función renal.

Anticoagulantes orales (p. ej., warfarina, inhibidores directos de la trombina y del Xa)

- La **warfarina** es el principal antagonista de la vitamina K.
- Los antagonistas de la vitamina K actúan sobre el complejo 1 de la vitamina K epóxido reductasa (VKORC1) para inhibir la reducción de la vitamina K epóxido, inhibiendo por tanto la γ-carboxilación de Glu en los factores II, VII, IX y X.
- Los inhibidores de la vitamina K actúan únicamente *in vivo* y su efecto se retrasa hasta que disminuyen los factores de coagulación sintetizados previamente.
- Muchos factores modifican su acción; los factores genéticos (polimorfismos de CYP2C6 y VKORC1) y las interacciones farmacológicas son especialmente importantes.
- La respuesta a los antagonistas de la vitamina K varía ampliamente; el efecto se controla a través de la determinación del cociente normalizado internacional (INR) y la dosis se individualiza en función del mismo.
- Los inhibidores directos de la trombina activos por vía oral (p. ej., **etexilato de dabigatrán**) o los inhibidores del factor Xa (p. ej., **rivaroxabán, apixabán**) se usan con frecuencia creciente y no requieren control/individualización de la dosis. Están aprobados para la prevención del accidente cerebrovascular en pacientes con fibrilación auricular y de la trombosis venosa tras cirugía ortopédica.

un estado procoagulante. Es un efecto secundario infrecuente, aunque grave. El tratamiento con heparina suele realizarse al instaurarse el de warfarina, lo que evita este problema excepto en sujetos con TIH como reacción adversa frente a la heparina (v. anteriormente).

Las aplicaciones clínicas de los anticoagulantes se resumen en el cuadro clínico.

Aplicaciones clínicas de los anticoagulantes

La **heparina** (a menudo en forma de **heparina de bajo peso molecular**) se utiliza de forma aguda. La **warfarina,** o un inhibidor directo de trombina o de Xa, se emplean en tratamientos prolongados.

Los anticoagulantes se usan para evitar:

- Trombosis venosa profunda (p. ej., perioperatorias).
- Extensión de una trombosis venosa profunda establecida.
- Embolia pulmonar.
- Trombosis y embolización en pacientes con fibrilación auricular (capítulo 21).
- Trombosis sobre válvulas cardíacas protésicas.
- Coagulación en circulaciones extracorpóreas (p. ej., durante hemodiálisis).
- Progresión de la lesión miocárdica en pacientes con angina inestable y durante el tratamiento del infarto de miocardio con elevación de ST.

ADHESIÓN Y ACTIVACIÓN PLAQUETARIA

Las plaquetas mantienen la integridad de la circulación: un bajo recuento plaquetario da lugar a una *púrpura trombocitopénica.*[5]

Al activarse las plaquetas, sufren una serie de reacciones esenciales para la hemostasia, importantes para la reparación de los vasos sanguíneos lesionados y que desempeñan una función en la inflamación (v. capítulo 17). Estas reacciones, varias de las cuales son redundantes (en el sentido de que, si una vía de activación está bloqueada, otra se encuentra disponible) y varias autocatalíticas, comprenden:

- *Adhesión* tras una lesión vascular (a través del factor von Willebrand, que hace de puente entre macromoléculas subendoteliales y receptores de glucoproteína [GP] Ib de la superficie plaquetaria).[6]
- *Cambio de forma* (de discos lisos a esferas espinosas con seudópodos protuberantes).
- *Secreción* del contenido de los gránulos (incluidos agonistas plaquetarios, como ADP y 5-hidroxitriptamina [5-HT], y factores de la coagulación y factores de crecimiento, como el factor de crecimiento derivado de las plaquetas).
- *Biosíntesis de mediadores lábiles,* como el factor activador de las plaquetas y el tromboxano (TX) A_2 (fig. 24.7; v. capítulo 17).
- *Agregación,* promovida por varios agonistas: colágeno, trombina, ADP, 5-hidroxitriptamina y TXA_2, al actuar sobre receptores específicos de la superficie plaquetaria; la activación por agonistas provoca la expresión de receptores GPIIb/IIIa a los que se fija el fibrinógeno, lo que une las plaquetas adyacentes para formar agregados.
- *Exposición de fosfolípidos ácidos* en la superficie externa de las plaquetas, lo cual favorece la formación de trombina (y por tanto la activación plaquetaria a través de receptores de trombina y la formación de fibrina a partir de la escisión del fibrinógeno; v. anteriormente).

[5]La púrpura es un exantema amoratado producido por numerosas hemorragias cutáneas espontáneas. Cuando se debe a una reducción de las plaquetas circulantes, las hemorragias pueden aparecer en otros órganos, como el intestino y el cerebro.

[6]Diversas glucoproteínas de la membrana plaquetaria actúan como receptores o lugares de fijación de proteínas adhesivas, como el factor von Willebrand o el fibrinógeno.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

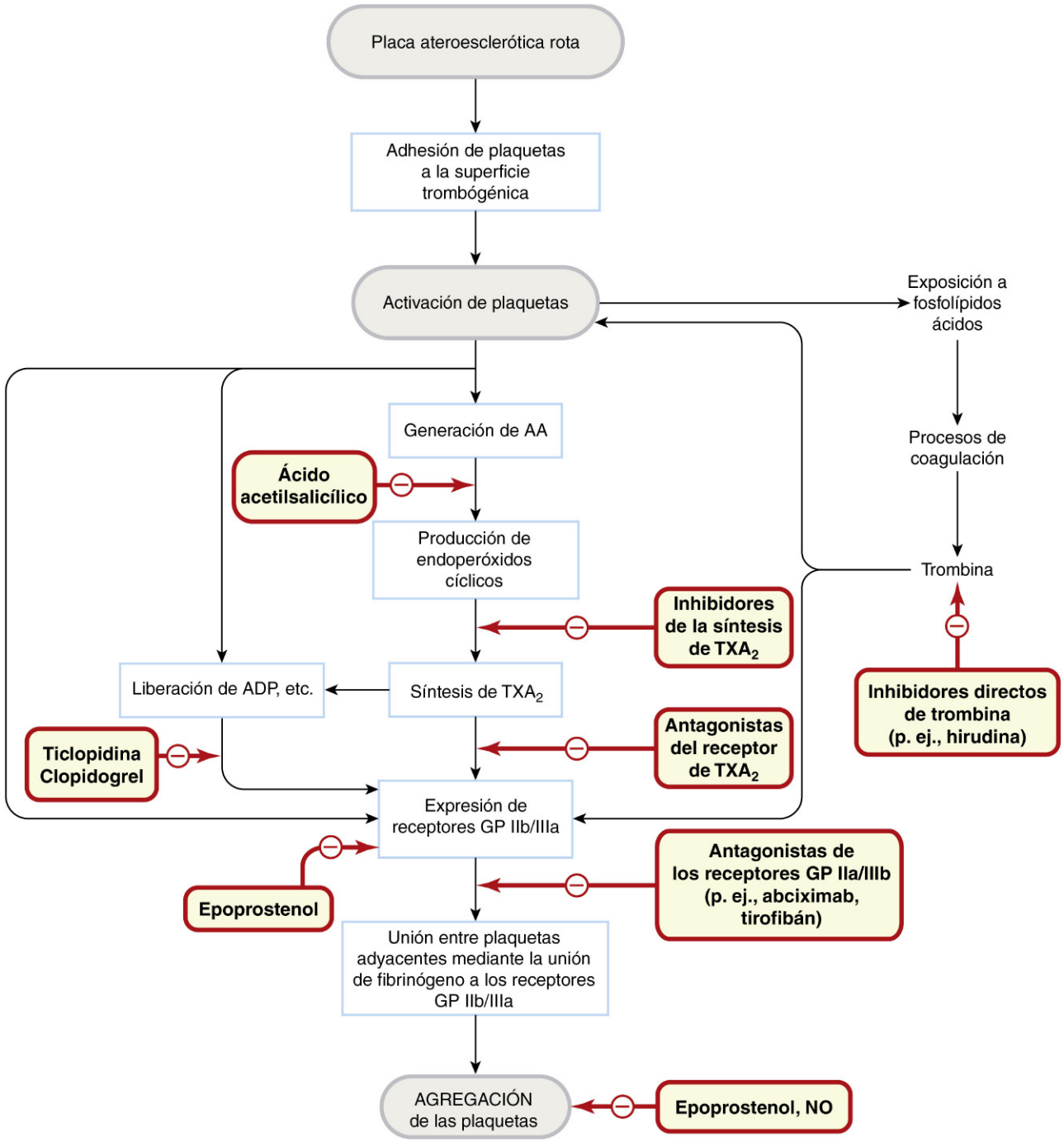


Fig. 24.7 Activación plaquetaria. Se muestran los acontecimientos que intervienen en la adhesión y agregación de las plaquetas, los lugares de acción de distintos fármacos y los mediadores endógenos. AA, ácido araquidónico; ADP, difosfato de adenosina; GP, glucoproteína; NO, óxido nítrico; TXA_2, tromboxano A_2.

Estos procesos son fundamentales para la hemostasia, pero pueden ponerse en marcha inoportunamente cuando la pared arterial está dañada, debido habitualmente a la ateroesclerosis, lo que origina trombosis (v. fig. 24.7).

FÁRMACOS ANTIAGREGANTES

Las plaquetas desempeñan una función tan importante en la enfermedad tromboembólica que no es sorprendente que los fármacos antiagregantes posean un inmenso valor terapéutico. Los ensayos clínicos con ácido acetilsalicílico han transformado radicalmente la práctica clínica, y los compuestos más modernos que inhiben los receptores ADP y GPIIb/IIIA también son útiles en la clínica. Los sitios de acción de los antiagregantes se muestran en la figura 24.7.

ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

El ácido acetilsalicílico en dosis bajas (v. capítulo 26) a largo plazo inhibe de manera sustancial (>95%) la síntesis de TXA_2 plaquetario, por acetilación irreversible de un residuo serina en el sitio activo de la ciclooxigenasa I (COX-I). En administración oral, es relativamente selectivo para las plaquetas, debido a su eliminación presistémica (capítulo 9). A diferencia de las

Función plaquetaria

- El endotelio vascular sano impide la adhesión plaquetaria.
- Las plaquetas se adhieren a zonas enfermas o lesionadas y se activan, cambiando de forma y exponiendo fosfolípidos de carga negativa y receptores de glucoproteína (GP) IIb/IIIa, y sintetizan y liberan diversos mediadores, por ejemplo, tromboxano A_2 y ADP, las cuales activan otras plaquetas y causan su agregación.
- La agregación supone la fijación de fibrinógeno y el establecimiento de puentes entre los receptores GPIIb/IIIa de las plaquetas adyacentes.
- Las plaquetas activadas representan el foco para la formación de fibrina.
- Durante la activación plaquetaria, se liberan factores quimiotácticos y factores de crecimiento necesarios para la reparación, aunque implicados también en la aterogenia.

células nucleadas, las plaquetas no pueden sintetizar proteínas, por lo que, tras la administración del ácido acetilsalicílico, la síntesis de TXA_2 no se recupera totalmente hasta que la cohorte de plaquetas es reemplazada, en un plazo de 7-10 días. Se ha demostrado en ensayos clínicos la eficacia del ácido acetilsalicílico en diversos contextos de la práctica clínica (fig. 24.8). Para indicaciones agudas (accidente cerebrovascular trombótico en curso, infarto agudo de miocardio), el tratamiento se inicia con una sola dosis de unos 300 mg, a fin de lograr con rapidez una inhibición sustancial (>95%) de la síntesis de tromboxano plaquetario, seguida de una dosis diaria continuada de 75 mg. Los efectos adversos del fármaco, que afectan fundamentalmente al tubo digestivo, están claramente relacionados con la dosis,

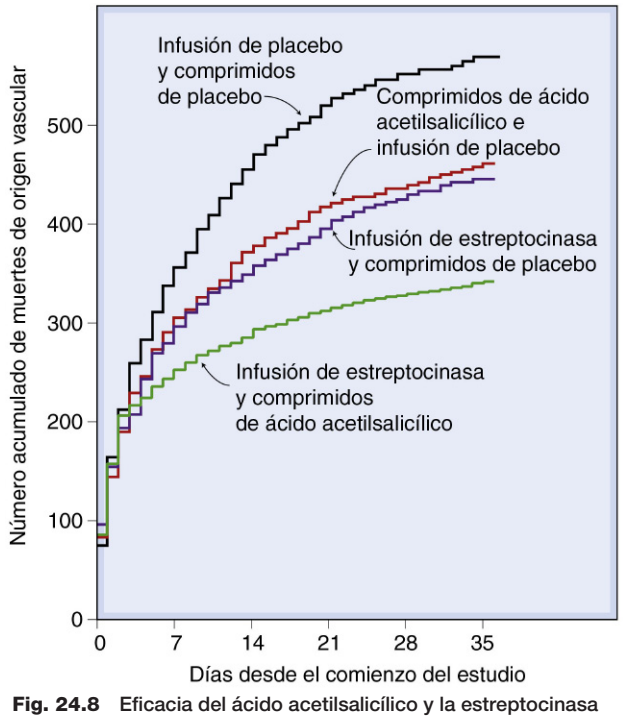


Fig. 24.8 Eficacia del ácido acetilsalicílico y la estreptocinasa en el infarto de miocardio. Las curvas muestran la mortalidad de origen vascular acumulada en pacientes tratados con placebo, ácido acetilsalicílico en monoterapia, estreptocinasa en monoterapia y un régimen combinado de ácido acetilsalicílico y estreptocinasa. *(ISIS-2 Trial 1988 Lancet ii, 350-360.)*

por lo que, para su uso como tromboprofiláctico, se suelen recomendar dosis bajas (75 mg una vez al día). La tromboprofilaxis queda reservada para personas con un elevado riesgo vascular (p ej., supervivientes a un infarto de miocardio), en los que el potencial beneficio del uso del ácido acetilsalicílico es superior al riesgo de hemorragia digestiva.

▼El tratamiento puede fracasar a pesar del uso de ácido acetilsalicílico y, en este contexto, se ha generado un notable interés por la posibilidad de que algunos pacientes desarrollen un síndrome de «resistencia al ácido acetilsalicílico», aunque el mecanismo y la posible importancia de este proceso sigue siendo objeto de controversia (v. Goodman et al., 2008). Otros fármacos no esteroideos que inhiben la síntesis de TXA_2 plaquetario >95% (p. ej., la **sulfinpirazona,** sobre la que también se dispone de numerosos datos de ensayos clínicos, y el **naproxeno;** v. capítulo 26) pueden presentar efectos antitrombóticos. No obstante, en los casos en los que la inhibición de la síntesis de TXA_2 plaquetario no alcanza este valor umbral, existen pruebas de que estos fármacos son *proagregantes* en relación con la inhibición de la COX-2, probablemente debido a la inhibición de la PGI_2 antiagregante en los vasos sanguíneos.

DIPIRIDAMOL

El **dipiridamol** inhibe la agregación plaquetaria por medio de diversos mecanismos, entre los que se cuentan la inhibición de la fosfodiesterasa, el bloqueo de la captación de adenosina en los eritrocitos (v. capítulo 16) y la inhibición de la síntesis de TXA_2 (v. capítulo 26). Su eficacia clínica no se ha determinado con precisión, aunque en un estudio se puso de manifiesto que una preparación de liberación modificada de dipiridamol reducía en torno a un 15% el riesgo de accidente cerebrovascular y de muerte en pacientes con ataques isquémicos transitorios, porcentaje similar al que se obtiene con el ácido acetilsalicílico (25 mg dos veces al día).[7] Los efectos beneficiosos del ácido acetilsalicílico y del dipiridamol son aditivos. Los principales efectos adversos del dipiridamol son mareo, cefalea y trastornos digestivos. A diferencia de lo que sucede en el caso del ácido acetilsalicílico, el dipiridamol no incrementa el riesgo de hemorragia.

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE ADENOSINA ($P2Y_{12}$)

La **ticlopidina** fue el primer fármaco de este grupo en ser presentado, pero produce neutropenia y trombocitopenia. Los más empleados actualmente son el **clopidogrel,** el **prasugrel** y el **ticagrelor,** cada uno de los cuales se combina con dosis bajas de ácido acetilsalicílico en pacientes con enfermedad arterial coronaria inestable, generalmente hasta 1 año.

El clopidogrel y el prasugrel inhiben la agregación plaquetaria inducida por el ADP, por inhibición irreversible de los receptores $P2Y_{12}$ (capítulo 16), a los que se unen mediante un enlace disulfuro, mientras que el ticagrelor es un inhibidor reversible, pero no competitivo, de dichos receptores.

Farmacocinética y efectos adversos

El clopidogrel se absorbe bien cuando se administra por vía oral. En situaciones de urgencia también se administra por vía oral, con una dosis de carga de 300 mg seguida de una dosis de mantenimiento de 75 mg una vez al día. Se trata de un profármaco que se convierte en su metabolito activo sulfhidrilo por acción de enzimas de CYP en el hígado, como la CYP2C19. Los pacientes con alelos variantes de *CYP2C19* (malos metabolizadores) están expuestos a mayor riesgo de fracaso terapéutico. Existe la posibilidad de interacción con otros fármacos que son metabolizados por la CYP2C19, como el **omeprazol** (capítulo 30). Esa es la razón por la que los actuales prospectos de este tipo de fármacos recomiendan que no se usen conjuntamente con inhibidores de la bomba de protones. El prasugrel se

[7]Esta dosis de ácido acetilsalicílico es poco convencional, ya que es algo inferior a la dosis de 75 mg diarios utilizada habitualmente como tromboprofilaxis.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

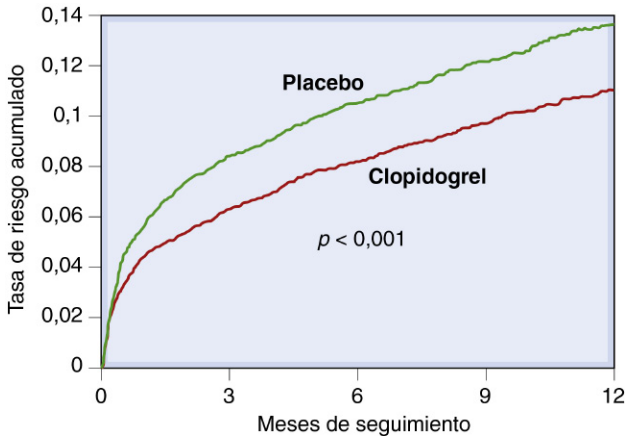


Fig. 24.9 Efecto de la adición de clopidogrel a ácido acetilsalicílico. Las curvas muestran las tasas de riesgo acumulado de episodios vasculares importantes en pacientes con síndromes coronarios agudos tratados con placebo + ácido acetilsalicílico o clopidogrel + ácido acetilsalicílico. *(Modificado de CURE Investigators 2001 N Engl J Med 345, 494-502.)*

administra con una dosis de carga seguida de una dosis diaria de mantenimiento, con ajuste de la dosis en pacientes ancianos o de bajo peso, mientras que para el ticagrelor se emplea una dosis de carga seguida de dos dosis diarias de mantenimiento.

Es previsible que todos ellos aumenten el riesgo de hemorragia. Además, el clopidogrel puede producir dispepsia, exantema o diarrea. Las importantes discrasias sanguíneas causadas por la ticlopidina son muy poco frecuentes con el clopidogrel. El prasugrel produce exantema y, ocasionalmente, reacciones de hipersensibilidad y angioedema. El ticagrelor causa disnea (tal vez relacionada con el papel de la adenosina en los cuerpos carotídeos; capítulo 28) o, menos habitualmente, síntomas digestivos.

Aplicación clínica

En un estudio de grandes dimensiones, el clopidogrel se mostró ligeramente más eficaz que el ácido acetilsalicílico como único fármaco en la reducción de un pronóstico combinado de accidente cerebrovascular, infarto de miocardio o muerte por causas vasculares. Puede emplearse en vez del ácido acetilsalicílico en pacientes con patología ateromatosa sintomática aunque suele reservarse para pacientes que presentan intolerancia al ácido acetilsalicílico. Los ensayos clínicos referidos a la adición de clopidogrel al ácido acetilsalicílico en pacientes con síndromes coronarios agudos (fig. 24.9) y (en un megaestudio de 45.000 pacientes) en pacientes afectados de infarto de miocardio agudo (COMMIT Collaborative Group, 2005), pusieron de manifiesto que el tratamiento combinado reduce la mortalidad. El tratamiento con clopidogrel para esta última indicación requiere su administración durante 4 semanas. En los síndromes coronarios agudos el prasugrel es más eficaz que el clopidogrel, aunque causa hemorragias graves con mayor frecuencia. El pretratamiento con clopidogrel y ácido acetilsalicílico seguido de terapia a largo plazo también es eficaz en pacientes con cardiopatía isquémica sometidos a intervenciones coronarias percutáneas. Comparado con el de clopidogrel, el tratamiento del síndrome coronario agudo con ticagrelor reduce sustancialmente la mortalidad, por razones que se desconocen.

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE GLUCOPROTEÍNA IIB/IIIA

Los antagonistas del receptor GPIIb/IIIa poseen la ventaja teórica de que inhiben todas las vías de activación plaquetaria (ya que convergen en la activación de los receptores GPIIb/IIIa). Un fragmento Fab de un anticuerpo monoclonal murino/humano híbrido dirigido contra el receptor GPIIb/IIIa, que recibe el nombre de **abciximab,**[8] se encuentra autorizado para su utilización en pacientes de alto riesgo sometidos a angioplastia coronaria, como un complemento a la heparina y al ácido acetilsalicílico. Reduce el riesgo de reestenosis a expensas de un mayor riesgo de hemorragia. La inmunogenicidad limita su uso a una única administración.

El **tirofibán** es un no péptido (peptidomimético) sintético y la **eptifibatida** es un péptido cíclico basado en la secuencia Arg-Gly-Asp («RGD»), que es común a los ligandos para los receptores GPIIb/IIIa. Ninguno de los dos se absorbe tras la administración por vía oral. Por vía intravenosa, como complemento del ácido acetilsalicílico y de una preparación de heparina, ambos reducen la incidencia de complicaciones a corto plazo en el síndrome coronario agudo. Sin embargo, el tratamiento a largo plazo con antagonistas de receptores GPIIb/IIIa no es eficaz y en ocasiones resulta nocivo. No debe sorprender que aumente el riesgo de hemorragia.

OTROS ANTIAGREGANTES

El **epoprostenol** (PGI_2), un agonista en los receptores de prostanoides IP (v. capítulo 17), produce vasodilatación e inhibición de la agregación plaquetaria. Se administra en la sangre que entra en el circuito de diálisis para prevenir la trombosis durante la hemodiálisis, en particular en pacientes en quienes está contraindicada la heparina. Igualmente, se utiliza en la hipertensión pulmonar grave (capítulo 22) y el choque circulatorio asociado a septicemia meningocócica. Es inestable en condiciones fisiológicas y tiene una semivida cercana a 3 min, por lo que se administra mediante una infusión intravenosa. Como reacciones adversas relacionadas con su efecto vasodilatador figuran la rubefacción, la cefalea y la hipotensión.

Las aplicaciones clínicas de los antiagregantes se resumen en un cuadro clínico, más adelante.

FIBRINÓLISIS (TROMBÓLISIS)

Cuando el sistema de la coagulación se activa, el sistema fibrinolítico también se pone en marcha a través de la acción de varios *activadores del plasminógeno* endógenos: activador del plasminógeno tisular (tPA), activador del plasminógeno de tipo urocinasa (uPA), calicreína y elastasa neutrófila. El tPA es inhibido por una lipoproteína estructuralmente relacionada, la *lipoproteína(a),* cuyas concentraciones elevadas constituyen un factor de riesgo independiente de infarto de miocardio (capítulo 23). El plasminógeno se deposita sobre las fibras de fibrina del interior del trombo. Los activadores del plasminógeno son serina proteasas inestables en la sangre circulante que difunden al interior del trombo y escinden el plasminógeno, un cimógeno presente en el plasma, liberando plasmina localmente (fig. 24.10). La plasmina es una proteasa similar a la tripsina que digiere la fibrina, el fibrinógeno, los factores II, V y VIII, y muchas otras proteínas. Toda la plasmina que pasa a la circulación es inactivada por inhibidores como el PAI-1 (v. anteriormente y capítulo 22), que así evitan nuestra propia autodigestión.

Los fármacos que actúan sobre este sistema estimulan o inhiben la fibrinólisis (fármacos *fibrinolíticos* y *antifibrinolíticos,* respectivamente).

FÁRMACOS FIBRINOLÍTICOS

La figura 24.10 resume las interacciones entre el sistema fibrinolítico, la cascada de la coagulación y la activación plaquetaria,

[8]La convención para nombrar los anticuerpos monoclonales diferencia las terminaciones: -momab para los anticuerpos murinos (***mo****use* ***m****onoclonal* ***a****nti****b****ody),* -umab para los humanos, -zumab, para los humanizados y -ximab, para los quiméricos.

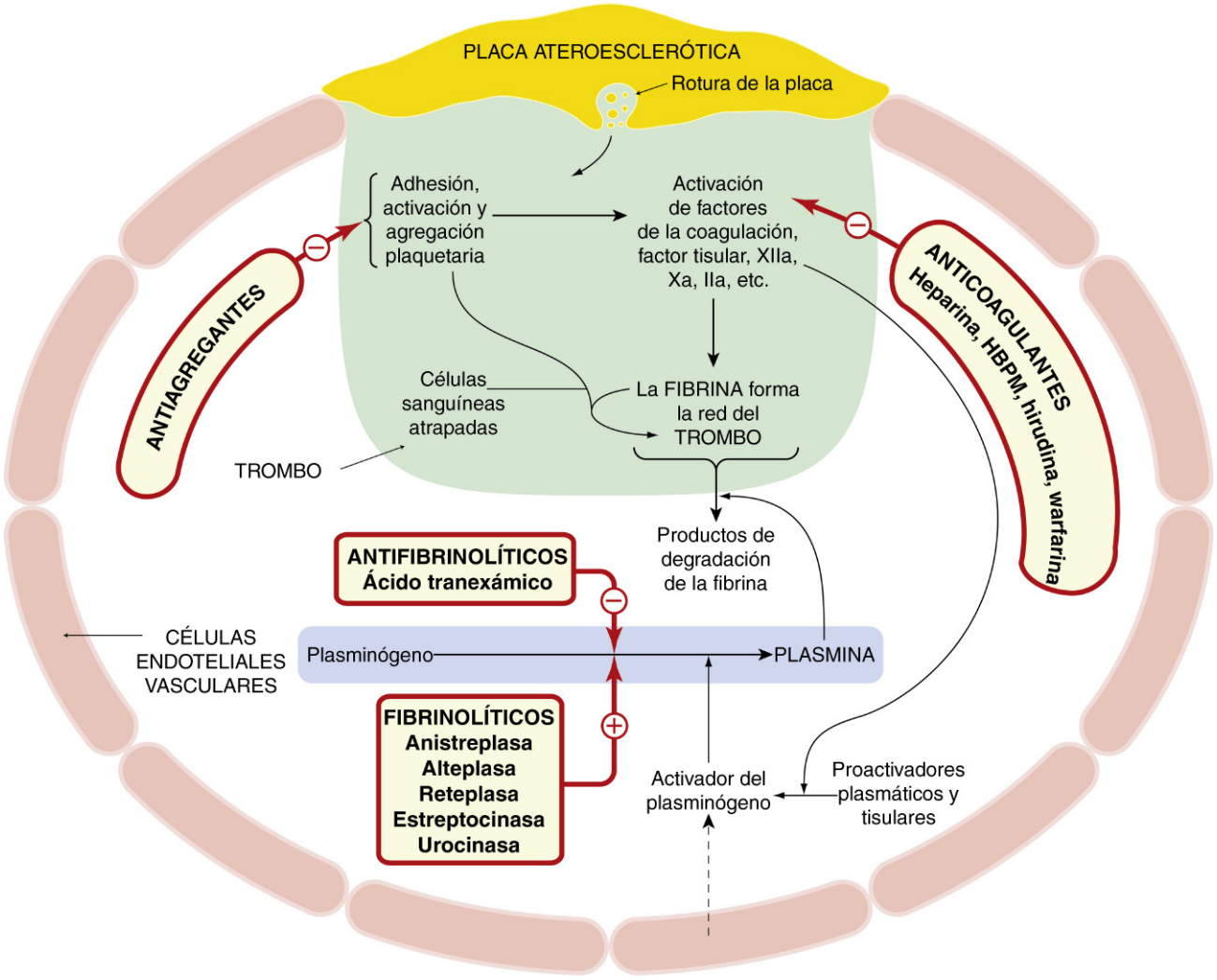


Fig. 24.10 **Sistema fibrinolítico.** El esquema muestra las interacciones entre la coagulación y las vías plaquetarias, así como los lugares de acción de los fármacos que actúan sobre estos sistemas. HBPM, heparinas de bajo peso molecular. Para más detalles sobre la activación plaquetaria y la cascada de la coagulación, véanse las figuras 24.1, 24.2 y 24.7.

Antiagregantes

- El **ácido acetilsalicílico** inhibe irreversiblemente la ciclooxigenasa. Con uso crónico de dosis bajas, inhibe eficazmente (>95%) la síntesis plaquetaria de tromboxano (TX) A_2 y reduce el riesgo de trombosis. En cuadros agudos, el tratamiento se inicia con una dosis alta (300 mg), para conseguir una inhibición rápida de la síntesis plaquetaria de tromboxano.
- Los antagonistas del ADP se combinan con dosis bajas de ácido acetilsalicílico en pacientes con enfermedad arterial coronaria inestable. El **clopidogrel** es un profármaco. Por vía oral, inhibe irreversiblemente los receptores $P2Y_{12}$ y, por tanto, las respuestas plaquetarias al ADP. Su efecto es aditivo con el del **ácido acetilsalicílico.** El **prasugrel** presenta un mecanismo similar. El **ticagrelor** es reversible, pero no competitivo. El **prasugrel** y el **ticagrelor** son más efectivos que el **clopidogrel** en dosis autorizadas.
- Entre los antagonistas de los receptores GPIIb/IIIa figuran un anticuerpo monoclonal **(abciximab)** y varias moléculas sintéticas (p. ej., **tirofibán**). Inhiben a diversos agonistas, como ADP y TXA_2, ya que sobre los receptores GPIIb/IIIa convergen diferentes vías de activación. Se utilizan como tratamiento intravenoso durante períodos cortos.
- El **dipiridamol** inhibe la fosfodiesterasa y la captación de adenosina. Se emplea, junto con el ácido acetilsalicílico, en ciertos casos de accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio.
- El **epoprostenol** (prostaglandina sintética I_2) es químicamente inestable. En infusión intravenosa, actúa sobre los receptores de prostanoides I (IP) del músculo liso vascular y las plaquetas (capítulo 17), donde estimula la adenilato ciclasa y ocasiona vasodilatación e inhibición de la agregación producida por cualquier vía (p. ej., ADP o TXA_2).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Aplicaciones clínicas de los antiagregantes



El principal fármaco es el **ácido acetilsalicílico.** Otros fármacos con mecanismos de acción diferente (p. ej., **dipiridamol, clopidogrel, ticagrelor**) pueden tener efectos aditivos o utilizarse en pacientes con intolerancia al **ácido acetilsalicílico.** Los usos de los antiagregantes se relacionan sobre todo con la trombosis arterial y comprenden:

- *Infarto agudo de miocardio.*
- Prevención del infarto de miocardio en pacientes de alto riesgo, como los que presentan antecedentes de *infarto de miocardio*, *angina o claudicación intermitente* (v. capítulo 22).
- Después de *cirugía de derivación arterial coronaria.*
- *Síndromes coronarios inestables* (con adición de un antagonista de $P2Y_{12}$, como **clopidogrel, prasugrel** o **ticagrelor,** al **ácido acetilsalicílico**).
- Después de *angioplastia arterial coronaria* y/o *colocación de endoprótesis* vasculares; en algunos pacientes se usan antagonistas de la glucoproteína IIb/IIIa intravenosos (p. ej., **abciximab**) además de **ácido acetilsalicílico.**
- *Accidente isquémico transitorio cerebral* («miniaccidente cerebrovascular») o *accidente cerebrovascular trombótico,* para prevenir la recidiva (se puede añadir **dipiridamol** al **ácido acetilsalicílico**).
- *Fibrilación auricular,* cuando esté contraindicada la anticoagulación oral o, según los especialistas, en situaciones de alto riesgo, en combinación con un anticoagulante.

Otros antiagregantes, como el **epoprostenol** (PGI_2; v. capítulo 17), poseen aplicaciones clínicas especializadas (p. ej., en *hemodiálisis* o *hemofiltración*, capítulo 29, o en *hipertensión pulmonar*, capítulo 22).

así como la acción de los fármacos que los modifican. Clínicamente, se utilizan varios fibrinolíticos (trombolíticos), principalmente para reabrir las arterias obstruidas en pacientes con infartos de miocardio[9] o accidentes cerebrovasculares, y con una frecuencia inferior en pacientes con trombosis venosa potencialmente mortal o embolia pulmonar.

La **estreptocinasa** es una proteína extraída de cultivos de estreptococos. Activa el plasminógeno. En infusión intravenosa, reduce la mortalidad del infarto agudo de miocardio, y este efecto beneficioso es aditivo con el del ácido acetilsalicílico (v. fig. 24.8). Su acción es bloqueada por los anticuerpos antiestreptocócicos, que aparecen 4 o más días después de la dosis inicial. Su uso no debe repetirse hasta que haya transcurrido ese tiempo.

La **alteplasa** y la **duteplasa** se corresponden, respectivamente, a tPA recombinante monocatenario y bicatenario. Son más activos sobre el plasminógeno fijado a la fibrina que sobre el plasminógeno plasmático y se consideran, por tanto, «selectivos del coágulo». El tPA recombinante no es antigénico y puede emplearse en pacientes que probablemente presenten anticuerpos frente a la estreptocinasa. Debido a sus breves semividas, deben ser administrados en infusión intravenosa. La **reteplasa** es similar, pero su semivida de eliminación es más larga, por lo que puede administrarse en bolo, lo que simplifica su administración. Está disponible para su utilización en el infarto de miocardio.

EFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES

El principal peligro de los fibrinolíticos son las hemorragias, entre ellas las digestivas y las cerebrales. Si son graves, pueden tratarse con **ácido tranexámico** (v. más adelante), plasma fresco o factores de la coagulación. La estreptocinasa y la anistreplasa pueden producir reacciones alérgicas y febrícula. La estreptocinasa provoca un estallido de formación de plasmina, que genera cininas (v. capítulo 17) y puede originar hipotensión a través de este mecanismo.

Las contraindicaciones del uso de estos fármacos comprenden: hemorragias internas activas, enfermedad cerebrovascular hemorrágica, diátesis hemorrágica, embarazo, hipertensión arterial no controlada, procedimientos invasivos en los que sea importante la hemostasia y traumatismos recientes, incluida la reanimación cardiopulmonar vigorosa.

APLICACIÓN CLÍNICA

Diversos estudios extensos controlados con placebo en pacientes con infarto de miocardio han demostrado de modo concluyente que los fármacos fibrinolíticos reducen la mortalidad

Fibrinólisis y fármacos que modifican la fibrinólisis



- Al mismo tiempo que se inicia la cascada de la coagulación, comienza la cascada fibrinolítica, dando lugar a la formación de plasmina, que digiere la fibrina, dentro del coágulo.
- Diversos fármacos estimulan la formación de plasmina a partir de su precursor, el plasminógeno, por ejemplo, la **estreptocinasa** y los activadores tisulares del plasminógeno como la **alteplasa,** la **duteplasa** y la **reteplasa.** La mayoría de ellos se administran en infusión; la reteplasa puede inyectarse en forma de bolo.
- Algunos fármacos (p. ej., **ácido tranexámico**) inhiben la fibrinólisis.

Aplicaciones clínicas de los fibrinolíticos



Los principales fármacos son la **estreptocinasa** y los activadores tisulares del plasminógeno (tPA), por ejemplo, la **alteplasa.**

- Su principal aplicación es en el infarto agudo de miocardio antes de 12 h tras su inicio (¡cuanto antes mejor!).
- Otros usos son:
  - *Accidente cerebrovascular trombótico agudo,* antes de 3 h tras su comienzo (tPA), en pacientes escogidos.
  - Desobstrucción de *derivaciones* y *cánulas trombosadas.*
  - *Tromboembolia arterial* aguda.
  - *Trombosis venosa profunda* y *embolia pulmonar* potencialmente mortal (estreptocinasa, administrada inmediatamente).

[9]Actualmente, los fármacos fibrinolíticos se utilizan con menor frecuencia desde que muchas unidades de urgencias en todo el mundo cuentan con servicio de angioplastia de urgencia (la arteria que está obstruida se identifica mediante angiografía, se desobstruye con un catéter de balón y, si es necesario, se mantiene permeable con una endoprótesis; capítulo 21). Lo importante es abrir la arteria trombosada lo antes posible. Si se dispone de medios para hacerlo mecánicamente, la opción es al menos equiparable al uso de un fibrinolítico.

cuando son administrados en las 12 h siguientes al inicio de los síntomas y que, cuanto antes se administren, mejores son los resultados que inducen. Consideraciones similares son aplicables a su uso en casos de accidente cerebrovascular trombótico. Es aconsejable obtener una tomografía computarizada para descartar el accidente cerebrovascular hemorrágico, aunque no siempre sea posible en situaciones de urgencia. Los distintos fibrinolíticos disponibles, combinados con ácido acetilsalicílico, proporcionan efectos beneficiosos similares, generalmente menores que los obtenidos mediante desbloqueo mecánico (sobre todo por angioplastia). En el cuadro clínico anterior se enumeran otros usos de los fibrinolíticos.

FÁRMACOS ANTIFIBRINOLÍTICOS Y HEMOSTÁTICOS

El **ácido tranexámico** inhibe la activación del plasminógeno, por lo que impide la fibrinólisis. Puede administrarse por vía oral o en inyección intravenosa. Se utiliza en el tratamiento de diversos trastornos con hemorragia o riesgo hemorrágico, como la hemorragia posterior a una prostatectomía o extracción dental, la menorragia (pérdida excesiva de sangre con la menstruación) y hemorragias potencialmente mortales tras la administración de trombolíticos. También se emplea en pacientes con un trastorno poco frecuente, el angioedema hereditario.

BIBLIOGRAFÍA Y LECTURAS RECOMENDADAS

Coagulación sanguínea y anticoagulantes

Bah, A., Carrell, C.J., Chen, Z.W., et al., 2009. Stabilization of the E* form turns thrombin into an anticoagulant. J. Biol. Chem. 284, 20034-20040. (*The anticoagulant profile caused by a mutation of the thrombin gene is due to stabilisation of the inactive E* form of thrombin that is selectively shifted to the active E form upon thrombomodulin and protein C binding*)

Hirsh, J., O'Donnell, M., Weitz, J.I., 2005. New anticoagulants. Blood 105, 453-463. (*Review article on limitations of existing anticoagulants, vitamin K antagonist and heparins that have led to the development of newer anticoagulant therapies*)

Shearer, M.J., Newman, P., 2008. Metabolism and cell biology of vitamin K. Thromb. Haemost. 100, 530-547. (*Review*)

Endotelio, plaquetas y antiagregantes

Chew, D.P., Bhatt, D., Sapp, S., et al., 2001. Increased mortality with oral platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonists: a meta-analysis of phase III multicenter trials. Circulation 103, 201-206.

COMMIT Collaborative Group, 2005. Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. Lancet 366, 1607-1621. (*Clopidogrel reduced the risk of death, myocardial infarction or stroke combined, and of mortality alone; see accompanying comment by Sabatine, M.S., 1587-1589 in the same issue*)

Goodman, T., Ferro, A., Sharma, P., 2008. Pharmacogenetics of aspirin resistance: a comprehensive systematic review. Br. J. Clin. Pharmacol. 66, 222-232. (*Supports a genetic association between the PlA1/A2 molecular variant and aspirin resistance in healthy subjects, with the effect diminishing in the presence of cardiovascular disease*)

Patrono, C., Coller, B., FitzGerald, G.A., et al., 2004. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects. Chest 126, 234S-264S.

Wallentin, L., Becker, R.C., Budaj, A., et al., 2009. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N. Engl. J. Med. 361, 1045-1057.

Wiviott, S.D., Braunwald, E., McCabe, C.H., et al., 2007. For the TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N. Engl. J. Med. 357, 2001-2015. (*Prasugrel reduced ischaemic events, including stent thrombosis, but with an increased risk of major bleeding, including fatal bleeding. Overall mortality did not differ significantly between treatment groups*)

Aspectos clínicos y generales

Aster, R.H., 1995. Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. N. Engl. J. Med. 332, 1374-1376. (*Succinct and lucid editorial; see also accompanying paper, 1330-1335*)

Diener, H., Cunha, L., Forbes, C., et al., 1996. European Stroke Prevention Study 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. J. Neurol. Sci. 143, 1-14. (*Slow-release dipyridamole 200 mg twice daily was as effective as aspirin 25 mg twice daily, and the effects of aspirin and dipyridamole were additive*)

Goldhaber, S.Z., 2004. Pulmonary embolism. Lancet 363, 1295-1305.

Kyrle, P.A., Eichinger, S., 2005. Deep vein thrombosis. Lancet 365, 1163-1174.

Levine, M., 1995. A comparison of low-molecular-weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep vein thrombosis. N. Engl. J. Med. 334, 677-681. (*Concludes that LMWH can be used safely and effectively at home; this has potentially very important implications for patient care*)

Markus, H.S., 2005. Current treatments in neurology: stroke. J. Neurol. 252, 260-267.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

25 Sistema hematopoyético y tratamiento de la anemia

RESUMEN

Este capítulo resume los diferentes tipos de anemia causados por deficiencias nutricionales, depresión de la médula ósea o aumento de la destrucción de eritrocitos, y repasa los principales agentes hematínicos utilizados para tratarlos. Describimos también los factores de crecimiento hematopoyético para eritrocitos y leucocitos y se concluye analizando dos fármacos, la hidroxicarbamida y el eculizumab, utilizados en el tratamiento de la anemia drepanocítica y de la hemoglobinuria paroxística nocturna, respectivamente.

INTRODUCCIÓN

En este capítulo repasamos brevemente el sistema hematopoyético y los diferentes tipos de anemia por pérdida de sangre causados por deficiencias nutricionales, depresión de la médula ósea o aumento de la destrucción de eritrocitos (anemias hemolíticas). Las deficiencias de *hierro, vitamina* B_{12} o *ácido fólico* son frecuentes e importantes, y la mayor parte del contenido del presente capítulo está dedicado a estos agentes hematínicos (es decir, a los nutrientes necesarios para una hematopoyesis idónea y a los fármacos relacionados con ellos). El tratamiento de las diferentes formas de depresión de la médula ósea es fundamentalmente de soporte, si bien en él desempeñan un papel destacado los *factores de crecimiento hematopoyético* (particularmente las *epoetinas,* preparaciones de la hormona natural eritropoyetina), en especial en pacientes con insuficiencia renal crónica. A ellos se les dedica un breve repaso, al igual que a otros factores hematopoyéticos conocidos como *factores estimuladores de colonias* (CSF), que se emplean para aumentar el número de leucocitos circulantes. El tratamiento de las anemias hemolíticas es también esencialmente de soporte, aunque mencionamos dos fármacos (la **hidroxicarbamida** y el **eculizumab**) que aportan perspectivas mecanicistas y ofrecen beneficios clínicos en dos trastornos hemolíticos específicos.

SISTEMA HEMATOPOYÉTICO

Los principales componentes del sistema hematopoyético son la sangre, la médula ósea, los ganglios linfáticos y el timo, además de órganos complementarios importantes como el bazo, el hígado y los riñones. La sangre consta de elementos formes (eritrocitos, leucocitos y plaquetas) y plasma. Este capítulo se centra principalmente en los eritrocitos, cuya función principal consiste en transportar oxígeno. Su capacidad de transportar oxígeno se debe a su contenido en hemoglobina. El lugar más importante de formación de eritrocitos en los adultos es la médula ósea, mientras que el bazo hace las veces de «matadero». Los eritrocitos perdidos en los adultos sanos se reponen de manera precisa con la producción de otros nuevos. El hígado almacena vitamina B_{12} e interviene en el proceso de degradación de la hemoglobina liberada de los eritrocitos destruidos. El riñón elabora *eritropoyetina,* hormona que estimula la producción de eritrocitos y se utiliza en la anemia por nefropatía crónica (capítulo 29), y también (lamentablemente) como dopante en el ciclismo de competición (capítulo 58). Los CSF regulan la producción de leucocitos y son utilizados terapéuticamente (p. ej., en el tratamiento sintomático de pacientes con neoplasia hematológica sometidos a quimioterapia; capítulo 56). La *trombopoyetina* estimula la producción de plaquetas. Los intentos de desarrollar su uso terapéutico son controvertidos y se comentan brevemente más adelante. Los fármacos aplicados al tratamiento de las leucemias se abordan en el capítulo 56.

TIPOS DE ANEMIA

La anemia es la disminución del contenido de hemoglobina en la sangre. Puede provocar astenia pero, sobre todo cuando es crónica, puede ser sorprendentemente asintomática. Las causas más frecuentes son la pérdida de sangre relacionada con la menstruación, los tratamientos farmacológicos (p. ej., con **ácido acetilsalicílico** u otros antiinflamatorios no esteroideos; capítulo 26) o procesos patológicos tales como el carcinoma de colon o (en especial en países en vías de desarrollo) las infestaciones parasitarias (capítulo 55). El embarazo y la lactancia son otras causas fisiológicas importantes de pérdida de reservas de hierro. Hay varios tipos de anemia, diferenciados en función de los índices del tamaño y el contenido de hemoglobina de los eritrocitos y del examen microscópico de un frotis de sangre teñido:

- *Anemia microcítica e hipocrómica* (eritrocitos pequeños y con poca hemoglobina; causada por pérdida crónica de sangre que produce deficiencia de hierro).
- *Anemia macrocítica* (eritrocitos grandes y escasos en número).
- *Anemia normocítica y normocrómica* (eritrocitos de tamaño normal pero en menor número, cada uno con un contenido normal de hemoglobina).
- Cuadros mixtos.

Para profundizar en el estudio, se pueden determinar las concentraciones séricas de ferritina, hierro, vitamina B_{12} y ácido fólico, y realizar un examen microscópico de un frotis de médula ósea. Esto permite una clasificación diagnóstica más precisa de las anemias en:

- Deficiencia de nutrientes necesarios para la hematopoyesis, principalmente:
  - Hierro.
  - Ácido fólico y vitamina B_{12}.
  - Piridoxina, vitamina C.
- Depresión de la médula ósea, habitualmente causada por:
  - Toxicidad farmacológica (p. ej., fármacos anticancerosos, **clozapina**)
  - Exposición a radiaciones, incluida la radioterapia.
  - Enfermedades de la médula ósea (p. ej., anemia aplásica idiopática, leucemias).
  - Disminución de la síntesis o de la respuesta a eritropoyetina (p. ej., insuficiencia renal crónica, artritis reumatoide, sida).
- Destrucción excesiva de eritrocitos (p. ej., anemia hemolítica); tiene muchas causas, entre ellas están las *hemoglobinopatías* (como la anemia drepanocítica), las reacciones adversas a fármacos y las reacciones inmunitarias inadecuadas.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

FÁRMACOS HEMATÍNICOS

Es importante resaltar que el empleo de fármacos hematínicos a menudo solo es un complemento del tratamiento de la causa subyacente de la anemia, por ejemplo, cirugía de un cáncer de colon (causa frecuente de ferropenia) o fármacos antihelmínticos para los pacientes con anquilostomiasis (causa habitual de anemia en zonas de África y Asia; capítulo 55). A veces, el tratamiento consiste en retirar el fármaco causante, por ejemplo, un antiinflamatorio no esteroideo que causa hemorragia en el tubo digestivo (capítulo 26).

HIERRO

El hierro es un metal de transición con dos propiedades importantes respecto a su función biológica: capacidad de existir en diversos estados de oxidación y capacidad de formar complejos coordinados estables.

El organismo de un hombre de 70 kg contiene unos 4 g de hierro, de los que el 65% circula en la sangre formando parte de la hemoglobina. Del resto, alrededor de la mitad se encuentra almacenado en hígado, bazo y médula ósea, principalmente en forma de *ferritina* y *hemosiderina*. El hierro de estas moléculas se encuentra fácilmente disponible para la síntesis de nueva hemoglobina. El resto, que no está disponible para la síntesis de hemoglobina, se encuentra en la mioglobina, los citocromos y diversas enzimas.

La distribución y el recambio del hierro en un hombre adulto medio se muestran en la tabla 25.1 y en la figura 25.1. Los valores correspondientes en mujeres son inferiores en alrededor de un 45%. Dado que la mayor parte del hierro corporal forma parte de la hemoglobina (o está destinado a formarla), la consecuencia clínica obvia de la deficiencia de hierro es la anemia, y la única indicación del tratamiento con hierro es proporcionar material para la síntesis de hemoglobina.

La hemoglobina consta de cuatro subunidades proteicas (globinas), cada una de las cuales contiene un grupo hemo. El hemo consiste en un anillo porfirínico tetrapirrólico que contiene un hierro ferroso (Fe^{2+}). Cada grupo hemo puede transportar una molécula de oxígeno, unida reversiblemente al Fe^{2+} y a un residuo de histidina de la cadena de la globina. Esta unión reversible constituye la base del transporte de oxígeno.

Tabla 25.1 Distribución del hierro en el organismo de un hombre sano de 70 kg

Proteína	Tejido	Contenido de hierro (mg)
Hemoglobina	Eritrocitos	2.600
Mioglobina	Músculo	400
Enzimas (citocromos, catalasa, guanilato ciclasa, etc.)	Hígado y otros tejidos	25
Transferrina	Plasma y líquido extracelular	8
Ferritina y hemosiderina	Hígado Bazo Médula ósea	410 48 300

Datos tomados de Jacobs A, Worwood M 1982 Chapter 5. In: Hardisty RM, Weatherall DJ (Eds) Blood and Its Disorders. Blackwell Scientific, Oxford.

RECAMBIO Y EQUILIBRIO DEL HIERRO

Las necesidades diarias normales de hierro son aproximadamente de 5 mg en hombres y 15 mg en niños en crecimiento y mujeres menstruantes. Una embarazada necesita entre 2 y 10 veces esta cantidad debido a las demandas del feto y al aumento de los requerimientos maternos.[1] La dieta media de Europa occidental aporta 15-20 mg diarios de hierro, la mayor parte de ellos procedentes de la carne. El hierro de la carne suele estar en forma de hemo y en torno al 20-40% del hierro del hemo puede ser absorbido.

▼ Los seres humanos estamos adaptados para absorber el hierro en forma de hemo. Se cree que una de las razones por las que los seres humanos modernos tenemos problemas para mantener el equilibrio del hierro (se calcula que hay unos 500 millones de personas con ferropenia en el mundo) es el paso de la caza al cultivo de cereales hace 10.000 años, lo que hizo que estos, que contienen poco hierro utilizable, constituyeran una proporción considerable de la dieta. El hierro no hemínico se encuentra principalmente en estado férrico y debe ser convertido en hierro ferroso para poder absorberse. Las sales de hierro son poco solubles con el pH neutro del intestino delgado; en el estómago, sin embargo, el hierro se disuelve y se une a mucoproteínas. En presencia de ácido ascórbico, fructosa y diversos aminoácidos, el hierro se libera del transportador y crea complejos solubles de bajo peso molecular que le permiten permanecer en disolución en el intestino. El ácido ascórbico estimula la absorción del hierro, en parte al formar quelatos solubles de hierro-ascorbato, y en parte al reducir el hierro férrico a la forma ferrosa, que es más soluble. La **tetraciclina** forma un quelato insoluble con el hierro, lo que dificulta la absorción de ambas sustancias.

La cantidad de hierro en la dieta y los diversos factores que influyen en su disponibilidad son, por tanto, determinantes importantes de su absorción, aunque la regulación de la absorción del hierro es una función de la mucosa intestinal y depende de los depósitos corporales de hierro. Dado que no existe ningún mecanismo regulador de la excreción de hierro, el mecanismo de absorción posee una importancia

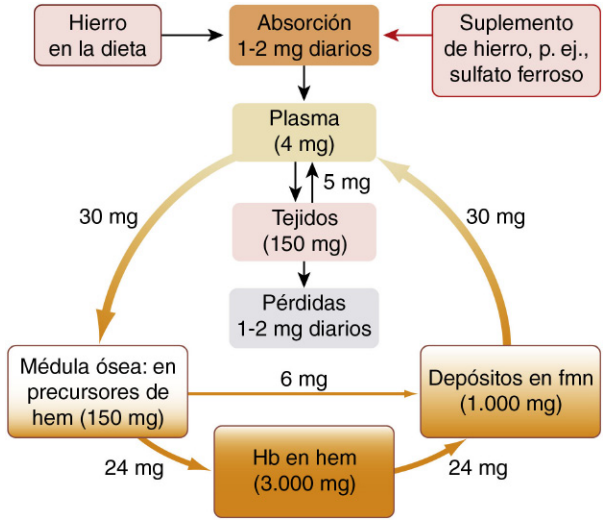


Fig. 25.1 Distribución y recambio del hierro en el organismo. Las cantidades visibles junto a las flechas indican las cantidades transferidas normalmente cada día. La transferencia de 6 mg desde los precursores de eritrocitos a los fagocitos se debe a células que no llegan a desarrollarse hasta el estado de eritrocitos funcionales. fmn, fagocitos mononucleares (principalmente en hígado, bazo y médula ósea); Hb, hemoglobina; hem, eritrocitos.

[1]Cada embarazo «cuesta» a la madre 680 mg de hierro, equivalentes a 1.300 ml de sangre, debido a la demanda del feto más las necesidades del volumen sanguíneo expandido y la sangre perdida durante el parto.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

fundamental en el equilibrio del hierro, ya que es el único sistema de control del hierro corporal.

La absorción de hierro se produce en el duodeno y en el yeyuno proximal, y es un proceso en dos fases, que implica captación a través del borde en cepillo de las células mucosas seguida de transferencia al plasma. La segunda fase, que es la limitante de la velocidad de la reacción, consume energía. El hierro hemínico de la dieta se absorbe en forma de hemo intacto y luego es liberado en la célula mucosa por acción de la hemo oxidasa. El hierro no hemínico se absorbe en estado ferroso. Dentro de la célula, el hierro ferroso se oxida a hierro férrico, que se une a un transportador intracelular, una proteína similar a la transferrina; posteriormente, el hierro se almacena en la célula mucosa en forma de *ferritina* (cuando los depósitos corporales de hierro son abundantes) o pasa al plasma (cuando los depósitos son escasos).

▼ El hierro se transporta en el plasma unido a la *transferrina,* una β-globulina con dos sitios de unión para el hierro férrico. Los sitios de unión suelen estar saturados solo en aproximadamente un 30%. El plasma contiene 4 mg de hierro en cualquier momento, aunque el recambio diario es de unos 30 mg (v. fig. 25.1). La mayor parte del hierro que llega al plasma procede de los fagocitos mononucleares, tras la degradación de eritrocitos envejecidos. La absorción intestinal y la movilización del hierro de los depósitos de almacenamiento solo aportan cantidades pequeñas. La mayor parte del hierro que abandona el plasma diariamente se utiliza para la síntesis de hemoglobina por los precursores de los eritrocitos (eritroblastos). Estas células poseen receptores a los que se unen las moléculas de transferrina, liberándolas después de que el hierro haya sido captado.

El hierro se almacena en dos formas: ferritina soluble y *hemosiderina* insoluble. La ferritina se encuentra en todas las células, aunque en una concentración especialmente elevada en los fagocitos mononucleares del hígado, bazo y médula ósea. También está presente en el plasma. La precursora de ferritina, *apoferritina,* es una proteína grande, de un peso molecular de 450.000, formada por 24 subunidades polipeptídicas idénticas que conforman una cavidad en la que pueden almacenarse 4.500 moléculas de hierro. La apoferritina capta el hierro ferroso, lo oxida y deposita el hierro férrico en su núcleo. De este modo se origina la ferritina que constituye la forma primaria de almacenamiento del hierro a partir de la cual el hierro es más rápidamente accesible. La vida de esta proteína cargada de hierro es de unos pocos días. La hemosiderina es una forma degradada de ferritina en la que los núcleos de hierro de varias moléculas de ferritina forman un conglomerado tras la desintegración parcial de la proteína externa.

La ferritina plasmática contiene muy poco hierro. No obstante, se encuentra en equilibrio con la ferritina almacenada en las células, y su concentración plasmática (que normalmente oscila entre 40 y 100 ng/ml) es un útil indicador clínico para conocer las reservas de hierro corporal total, ya que valores inferiores a 40 ng/ml señalan una carencia leve de hierro, aun con hemoglobina, morfología eritrocítica, concentración sérica de hierro y saturación de transferrina normales, y los valores inferiores a 20 y 10 ng/ml son indicadores de anemia moderada y grave, respectivamente.

El organismo no excreta de forma activa el hierro. Se pierden pequeñas cantidades mediante la descamación de células mucosas que contienen ferritina, y cantidades aún menores se pierden con la bilis, el sudor y la orina. Diariamente se pierde alrededor de 1 mg. Para el equilibrio del hierro es fundamental, por tanto, el mecanismo de absorción activa en la mucosa intestinal. Esta absorción depende de las reservas corporales de hierro, pero el mecanismo preciso del control es incierto. El movimiento diario del hierro en el organismo se resume en la figura 25.1. Dado que los eritrocitos contienen aproximadamente 0,6 mg de hierro por mililitro de sangre, la pérdida diaria de apenas unos mililitros de sangre aumenta sustancialmente los requerimientos dietéticos de hierro.

ADMINISTRACIÓN DE HIERRO

El hierro se suele administrar por vía oral, por ejemplo en forma de **sulfato ferroso.** Otras sales que se administran por vía oral son el **succinato,** el **gluconato** o el **fumarato ferrosos.**

El hierro por vía parenteral (p. ej., **hierro dextrano**, **hierro sorbitol**), puede ser necesario en sujetos incapaces de absorber el hierro administrado por vía oral, debido a síndromes de malabsorción, o a intervenciones quirúrgicas o trastornos inflamatorios que afecten al tubo digestivo. Igualmente, se utilizan en pacientes que no toleran las preparaciones orales y en aquellos con insuficiencia renal crónica o con anemia secundaria a quimioterapia que reciben un tratamiento con eritropoyetina (v. más adelante). El hierro-dextrano se puede administrar mediante una inyección intramuscular profunda o bien en infusión intravenosa lenta; el hierro-sorbitol se administra en infusión intravenosa lenta. Se utiliza una dosis inicial pequeña debido al riesgo de reacciones anafilactoides.

Efectos adversos

Los efectos adversos al administrar hierro por vía oral dependen de la dosis y consisten en náuseas, dolor cólico abdominal y diarrea. El hierro por vía parenteral puede provocar reacciones anafilactoides (capítulo 57). El hierro es un nutriente importante para diversos patógenos, por lo que existe la posibilidad de que un exceso del mismo empeore la evolución de una infección. Por este motivo los tratamientos con hierro han de evitarse durante un proceso infeccioso.

La *toxicidad aguda por hierro* surge tras la ingestión de cantidades elevadas de sales de hierro y suele producirse en niños pequeños que tragan comprimidos de hierro de atractivos colores confundiéndolos con caramelos. Puede provocar una gastritis necrosante grave con vómitos, hemorragia y diarrea, seguida de insuficiencia circulatoria.

Aplicaciones clínicas de las sales de hierro



Tratamiento de la anemia ferropénica, que puede deberse a:

- *Pérdidas crónicas de sangre* (p. ej., por menorragias, esquistosomiasis, cáncer de colon).
- *Aumento de las necesidades* (p. ej., en la gestación y el período inicial del lactante).
- *Aporte dietético insuficiente* (poco frecuente en los países desarrollados).
- *Absorción insuficiente* (p. ej., tras gastrectomía o en enfermedades como la celiaquía, en la que la mucosa intestinal está dañada por intolerancia inmunitaria al gluten, proteína contenida en el trigo).

Sobrecarga de hierro

La toxicidad crónica por hierro o la sobrecarga del mismo suelen registrarse en las anemias hemolíticas crónicas que requieren frecuentes transfusiones, como las *talasemias* (un amplio grupo de trastornos genéticos de la síntesis de la cadena de globina) y la *hemocromatosis* (enfermedad genética del almacenamiento de hierro con aumento de la absorción de este, que induce daños en hígado, islotes de Langerhans, articulaciones y piel).[2]

El tratamiento de la toxicidad aguda y crónica por hierro se realiza con quelantes de hierro como la **deferoxamina.** Estos fármacos forman complejo con el hierro férrico, que, a diferencia del libre, es excretado por la orina. La deferoxamina no se absorbe en el intestino. Para tratar la sobrecarga de hierro crónica (p. ej., en la talasemia), debe administrarse en infusión subcutánea lenta varias veces por semana. En la

[2]«Diabetes de bronce», en la que la sobrecarga crónica de hierro se trata mediante flebotomía (sangría) repetida, uno de los pocos usos modernos de este «remedio», casi universal antiguamente; otro es la policitemia vera (causada por mutaciones en los progenitores eritroides, que incrementan su proliferación).

sobredosis aguda de hierro se administra por vía intramuscular o intravenosa (así como intragástrica, para secuestrar el hierro no absorbido). La **deferiprona,** nuevo quelante de hierro de absorción oral, es una opción alternativa en la sobrecarga de hierro en pacientes afectados por talasemia mayor que no toleren la deferoxamina. Como posibles reacciones adversas graves se han descrito agranulocitosis y otras discrasias sanguíneas. El **deferasirox** es similar, aunque puede provocar hemorragia digestiva.

Hierro

- El hierro es importante para la síntesis de hemoglobina, mioglobina, citocromos y otras enzimas.
- El hierro férrico (Fe^{3+}) debe ser convertido en hierro ferroso (Fe^{2+}) para poder absorberse en el tubo digestivo.
- La absorción se realiza mediante transporte activo por las células mucosas del duodeno y el yeyuno (el íleon proximal), desde donde puede ser transportado al plasma o almacenado intracelularmente en forma de ferritina.
- El hierro corporal total está controlado exclusivamente por su absorción; en caso de ferropenia, se transporta más hierro al plasma del que es almacenado en forma de ferritina en la mucosa yeyunal.
- El hierro se elimina principalmente por descamación de células mucosas que contienen ferritina.
- En el plasma, el hierro se encuentra unido a la transferrina y en su mayor parte se utiliza para la eritropoyesis. En parte, se almacena en forma de ferritina en otros tejidos. El hierro de los eritrocitos caducados pasa de nuevo al plasma para ser reutilizado.
- El principal preparado farmacéutico es el **sulfato ferroso;** el **hierro-sorbitol** se puede administrar en una infusión intravenosa.
- El principal efecto adverso consiste en trastornos digestivos. En caso de administración de dosis elevadas, pueden aparecer efectos tóxicos graves; esta intoxicación aguda puede tratarse con **deferoxamina,** un quelante del hierro empleado también en la sobrecarga crónica de hierro propia de enfermedades como la talasemia.

ÁCIDO FÓLICO Y VITAMINA B_{12}

La vitamina B_{12} y el ácido fólico son integrantes necesarios de la dieta humana, por ser imprescindibles para la síntesis de ADN y, por tanto, para la proliferación celular. Sus acciones bioquímicas son independientes, por lo que el tratamiento con ácido fólico corrige algunas de sus manifestaciones, aunque no todas. La deficiencia de vitamina B_{12} o de ácido fólico afecta a los tejidos de recambio celular rápido, sobre todo a la médula ósea, mientras que la de vitamina B_{12} provoca también trastornos neurológicos importantes, que no se corrigen (e incluso pueden empeorar) con el tratamiento con ácido fólico. La carencia de cualquiera de estas dos vitaminas da lugar a una *hematopoyesis megaloblástica* en la médula ósea, con alteración de la diferenciación de los eritroblastos y eritropoyesis defectuosa. En la médula ósea aparecen precursores eritrocíticos anormales, con un cociente ARN:ADN elevado, debido a la menor síntesis de ADN. Los eritrocitos circulantes anómalos («macrocitos», es decir, eritrocitos grandes) son grandes células frágiles, con frecuencia deformadas. La anemia resultante suele ir acompañada de formas leves de leucopenia y trombocitopenia (es decir, de recuentos bajos de leucocitos y plaquetas), y los núcleos de los leucocitos polimorfonucleares (PMN) son estructuralmente anómalos (hipersegmentados). A medida que los PNM maduran, sus núcleos se tornan «lobulados», con protrusiones aisladas, que derivan en la hipersegmentación propia de las células posmaduras. Los núcleos de los megaloblastos, precursores de los eritrocitos macrocíticos en pacientes con carencia de vitamina B_{12} o folato, envejecen antes de tiempo en comparación con las células de bajo contenido en hemoglobina. Entre los trastornos neurológicos provocados por la deficiencia de B_{12}, destacan la neuropatía periférica y la demencia, así como una *degeneración combinada*[3] *subaguda* de la médula espinal. La deficiencia de ácido fólico obedece a insuficiencia en la dieta, sobre todo en los casos de necesidades aumentadas. Durante el embarazo esto es especialmente importante debido a la relación entre la deficiencia de folato y los posibles defectos en el tubo neural del niño (v. capítulo 57), o por el desarrollo de hemólisis crónica en pacientes con hemoglobinopatías, como la *anemia drepanocítica* (v. más adelante). No obstante, la deficiencia de vitamina B_{12} suele deberse, en general, a la disminución de su absorción (v. más adelante).

ÁCIDO FÓLICO

Algunos aspectos de la estructura y el metabolismo del folato se estudian en los capítulos 50 y 56, ya que varios antibióticos y antineoplásicos importantes son antimetabolitos que interfieren en la síntesis de folato en los microorganismos o células tumorales. El hígado y las hortalizas verdes son ricos en folato. En los adultos sanos no gestantes, las necesidades diarias son de 0,2 mg, pero aumentan durante el embarazo.

Mecanismo de acción

La reducción del ácido fólico está catalizada por la *dihidrofolato reductasa* en dos fases en las que se producen *dihidrofolato* (FH_2) y *tetrahidrofolato* (FH_4), cofactores que transfieren grupos metilo (transferencias de 1 carbono) en diferentes vías metabólicas importantes. El FH_4 es esencial para la síntesis del ADN, debido a su función como cofactor en la síntesis de purinas y pirimidinas. Es, asimismo, necesario para las reacciones implicadas en el metabolismo de los aminoácidos.

El FH_4 es importante en la conversión de monofosfato de desoxiuridilato (DUMP) en monofosfato de desoxitimidilato (DTMP). Este paso limita la velocidad de síntesis del ADN en mamíferos y es catalizado por la timidilato sintetasa; el FH_4 actúa como donante de grupos metilo.

Aspectos farmacocinéticos

Desde el punto de vista terapéutico, el ácido fólico se administra por vía oral y se absorbe en el íleon. En la sangre, el folato es transportado en la forma metil-FH_4, que es la que entra en las células. Es funcionalmente inactivo hasta ser desmetilado en una reacción dependiente de la vitamina B_{12} (v. más adelante). El folato es captado por los hepatocitos y las células de la médula ósea mediante transporte activo. Dentro de las células, el ácido fólico se reduce y formila antes de ser convertido en la forma poliglutamato activa. El **ácido folínico,** un FH_4 sintético, pasa con mucha mayor rapidez a la forma poliglutamato.

Efectos adversos

No se observan efectos adversos, ni siquiera con dosis altas de ácido fólico, salvo quizá en caso de carencia de vitamina B_{12}, en el que la administración de ácido fólico puede mejorar la anemia pero exacerbar la lesión neurológica. Por tanto, es importante determinar si una anemia megaloblástica está causada por deficiencia de folato o de vitamina B_{12}, e instaurar el tratamiento pertinente.

[3]«Combinada» debido a que afecta tanto a los cordones laterales como a los dorsales, lo que origina síntomas motores y sensitivos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

VITAMINA B_{12}

La vitamina B_{12}, también llamada cobalamina, corrige la anemia perniciosa. La preparación de esta vitamina que se emplea para uso terapéutico es la **hidroxicobalamina.** Las principales fuentes de la misma en la dieta son la carne (y en especial el hígado, donde se almacena), los huevos y los productos lácteos. Para que se active, la cobalamina debe convertirse en *metilcobalamina* (metil-B_{12}) o en *5′-desoxiadenosilcobalamina* (ado-B_{12}). La dieta media europea contiene 5-25 μg de vitamina B_{12} al día; y los requisitos diarios recomendados son 2-3 μg. Su absorción requiere *factor intrínseco* (una glucoproteína secretada por las células de la pared gástrica). La vitamina B_{12}, formando complejo con el factor intrínseco, es absorbida por transporte activo en el íleon terminal. El estómago sano secreta factor intrínseco en exceso. Sin embargo, en pacientes con anemia perniciosa (trastorno autoinmunitario en el que el revestimiento gástrico está atrofiado), o después de una gastrectomía total, el suministro de factor intrínseco no es suficiente para mantener la absorción de vitamina B_{12} a largo plazo. La extirpación quirúrgica del íleon terminal para tratar, por ejemplo, la enfermedad de Crohn (v. capítulo 30), también puede empeorar la absorción de B_{12}.

Aplicaciones clínicas del ácido fólico y la vitamina B_{12} (hidroxicobalamina)



Ácido fólico

- Tratamiento de la anemia megaloblástica secundaria a deficiencia de folato, que puede deberse a:
  - *Dieta inadecuada* (frecuente en alcohólicos).
  - *Síndromes de malabsorción.*
  - Fármacos (p. ej., **fenitoína**).
- Tratamiento o prevención de la toxicidad por **metotrexato,** un antagonista del folato (v. capítulos 26 y 56).
- Profilácticamente en individuos con riesgo de presentar una deficiencia de folato, por ejemplo:
  - *Mujeres gestantes* y *antes de la concepción* (sobre todo si existe un mayor riesgo de anomalías congénitas).
  - *Lactantes prematuros*.
  - Pacientes con *anemias hemolíticas crónicas graves*, como hemoglobinopatías (p. ej., anemia drepanocítica).

Vitamina B_{12} (hidroxicobalamina)

- Tratamiento de *la anemia perniciosa* y otras causas de carencia de vitamina B_{12}.
- Profilácticamente, después de intervenciones quirúrgicas con exéresis del lugar de síntesis del factor intrínseco (estómago) o de absorción de la vitamina B_{12} (íleon terminal).

La vitamina B_{12} se transporta en el plasma por proteínas transportadoras llamadas *transcobalaminas*. La vitamina se almacena principalmente en el hígado y la cantidad total en el organismo es de unos 4 mg. Esta cantidad es tan alta en comparación con las necesidades diarias que, en caso de detenerse súbitamente la absorción de vitamina B_{12} (como ocurre tras una gastrectomía total), los signos de deficiencia tardan 2-4 años en manifestarse.

Mecanismo de acción

▼La vitamina B_{12} es necesaria para dos reacciones bioquímicas fundamentales en los seres humanos.

Conversión de metil-FH4 en FH_4. Las actividades metabólicas de la vitamina B_{12} y el ácido fólico están relacionadas con la síntesis del ADN. También mediante esta vía el tratamiento con folato/vitamina B_{12} puede disminuir la concentración plasmática de homocisteína; dado que las concentraciones elevadas de homocisteína pueden ejercer efectos vasculares indeseables (capítulo 23, tabla 23.1), ello puede tener implicaciones terapéuticas y de salud pública. La reacción supone la conversión de metil-FH_4 en FH_4 y de homocisteína en metionina. La enzima que lo cataliza *(homocisteína-metionina metiltransferasa)* necesita vitamina B_{12} como cofactor y metil-FH_4 como donante de metilo. El grupo metilo del metil-FH_4 se transfiere primero a la vitamina B_{12} y luego a la homocisteína para formar metionina. Así pues, la carencia de vitamina B_{12} atrapa folato en la forma metil-FH_4 inactiva, lo que agota de este modo las coenzimas de folato poliglutamato necesarias para la síntesis del ADN. La síntesis de metionina dependiente de vitamina B_{12} también influye en la de coenzimas de folato poliglutamato mediante otro mecanismo: el sustrato preferido para la síntesis de poliglutamato es el formil-FH_4 y la conversión de FH_4 en formil-FH_4 requiere un donante de formato como la metionina.

Isomerización de metilmalonil-CoA a succinil-CoA. Esta reacción de isomerización forma parte de una vía mediante la cual el propionato se convierte en succinato. A través de esta vía, el colesterol, los ácidos grasos de cadena impar, algunos aminoácidos y la timina pueden utilizarse para la gluconeogénesis o la producción de energía mediante el ciclo de los ácidos tricarboxílicos. La coenzima B_{12} (ado-B_{12}) es un cofactor fundamental y, por tanto, en la deficiencia de vitamina B_{12} se acumula metilmalonil-CoA. Esto distorsiona el patrón de biosíntesis de ácidos grasos en el tejido nervioso y puede ser la causa de la neuropatía que aparece en la carencia de vitamina B_{12}.

Administración de vitamina B_{12}

Cuando se utiliza terapéuticamente vitamina B_{12} (en forma de **hidroxicobalamina**), casi siempre se administra mediante inyección parenteral[4] ya que, como se ha explicado anteriormente, la deficiencia de B_{12} se debe casi siempre a malabsorción. Los pacientes con anemia perniciosa requieren un tratamiento de por vida, con inyecciones de mantenimiento cada 3 meses tras una dosis de carga. No se observan efectos adversos con su utilización.

FACTORES DE CRECIMIENTO HEMATOPOYÉTICO

Un ser humano debe generar cada minuto unos 120 millones de granulocitos y 150 millones de eritrocitos, además de numerosas células mononucleares y plaquetas. Las células responsables de esta extraordinaria productividad proceden de un número relativamente pequeño de células madre autorregeneradoras y pluripotenciales que se producen durante la embriogénesis. Para el mantenimiento de la hematopoyesis, es necesario un equilibrio entre la autorregeneración de las células madre por un lado y la diferenciación en los distintos tipos de células sanguíneas por otro. Los factores que controlan este equilibrio son los *factores de crecimiento hematopoyético,* que dirigen la división y maduración de la progenie de estas células a lo largo de ocho posibles estirpes de desarrollo (fig. 25.2). Estos factores de crecimiento o citocinas son glucoproteínas de gran potencia, que actúan en concentraciones de 10^{-12}-10^{-10} mol/l. Están presentes en concentraciones muy bajas en el plasma en situación normal, pero su concentración puede multiplicarse por 1.000 o más en unas horas cuando son estimuladas. La *eritropoyetina* regula la estirpe de los eritrocitos y la señal para su síntesis es la pérdida de sangre o

[4]Al menos en los países anglosajones. En Francia se administran grandes dosis de vitamina B_{12} por vía oral a fin de alcanzar una absorción suficiente para lograr la eficacia terapéutica aun en ausencia de factor intrínseco. Cualquier método es preferible a la ingestión de las ingentes cantidades de hígado que requería la «dieta de hígado» de Minot y Murphy, aplicada en 1925.

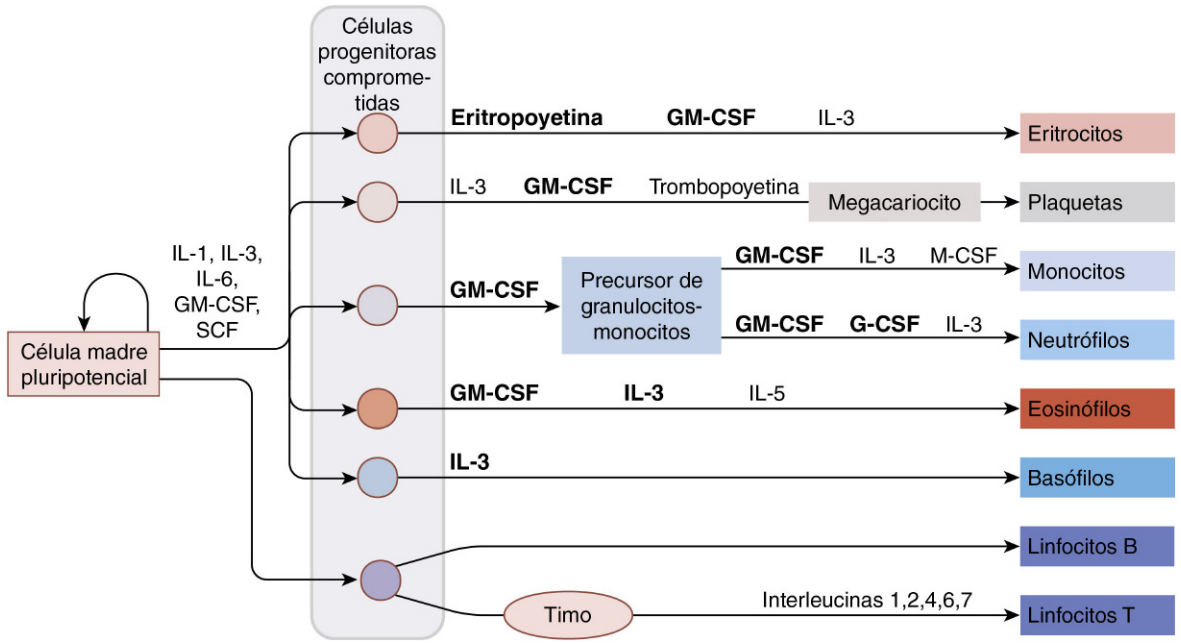


Fig. 25.2 Factores de crecimiento hematopoyéticos en la diferenciación de las células sanguíneas. Los factores en negrita se utilizan clínicamente bajo nombres distintos (v. texto). La mayor parte de los linfocitos T generados en el timo mueren por apoptosis; los que salen del timo son linfocitos T CD4 o CD8. Los colores utilizados para las células sanguíneas maduras reflejan su aspecto en las tinciones habituales (y que han dado nombre a algunas de ellas). CSF, factor estimulador de colonias; G-CSF, CSF de granulocitos; GM-CSF, CSF de granulocitos-macrófagos; IL-1, interleucina 1; IL-3, interleucina 3 o multi-CSF; M-CSF, CSF, de macrófagos; SCF, factor de células madre. (Véase también el capítulo 6.)

Vitamina B_{12} y ácido fólico

Tanto la vitamina B_{12} como el ácido fólico son necesarios para la síntesis de ADN. Sus carencias afectan especialmente a la eritropoyesis y provocan una anemia macrocítica megaloblástica.

Ácido fólico

- Es captado activamente por las células y se reduce a tetrahidrofolato (FH_4) por la dihidrofolato reductasa; posteriormente, se le añaden glutamatos adicionales.
- El folato poliglutamato es un cofactor (portador de unidades monocarbonadas) en la síntesis de purinas y pirimidinas (especialmente timidilato).

Vitamina B_{12} (hidroxicobalamina)

- La vitamina B_{12} necesita un factor intrínseco (una glucoproteína), secretado por las células parietales gástricas, para poder ser absorbido en el íleon terminal.
- Se almacena en el hígado.
- Es necesaria para:
  - Conversión de metil-FH_4 (forma inactiva del FH_4) en la forma activa formil-FH_4 que, tras su poliglutamación, actúa como cofactor en la síntesis de purinas y pirimidinas.
  - Isomerización de metilmalonil-CoA a succinil-CoA.
- Su deficiencia aparece sobre todo en la anemia perniciosa, debida a la malabsorción provocada por la falta de factor intrínseco gástrico. Origina alteraciones neurológicas, además de anemia.
- La vitamina B_{12} se administra mediante inyección para tratar la anemia perniciosa.

una baja tensión de oxígeno tisular. Los *factores estimuladores de colonias* (CSF) regulan las divisiones mieloides de la estirpe de los leucocitos y el principal estímulo para su producción es la infección (v. también capítulo 6).

La eritropoyetina recombinante **(epoetina)**[5] y los CSF granulocíticos recombinantes **(filgrastim, lenograstim, pegfilgrastim)** tienen aplicaciones clínicas (v. más adelante); la *trombopoyetina* se ha elaborado en forma recombinante, aunque sus posibles efectos sobre la evolución de tumores resultan preocupantes (activa una proteína de la superficie celular que es oncogénica), y se ha asociado a efectos adversos graves inmunomediados. Algunos de los demás factores de crecimiento hematopoyético (interleucina 3, interleucina 5 y otras citocinas) se tratan en el capítulo 6.

ERITROPOYETINA

La eritropoyetina es una glucoproteína producida en las células yuxtatubulares del riñón y también en los macrófagos; estimula las células progenitoras eritroides destinadas a proliferar y generar eritrocitos (v. fig. 25.2). Las eritropoyetinas humanas recombinantes se obtienen en cultivos de células de mamíferos (porque sus propiedades farmacológicas dependen esencialmente del grado de glucosilación, una modificación postraduccional que tiene lugar en células de mamíferos, pero que es menos predecible en células bacterianas) y se utilizan para tratar la anemia sintomática causada por carencia

[5]Primer fármaco terapéutico producido mediante tecnología recombinante por Amgen en 1989. Fue un gran éxito comercial y anunciaba el desarrollo de la incipiente industria biotecnológica, aunque hubo algunos momentos de inquietud (v. fig. 25.3).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de eritropoyetina, por ejemplo, en pacientes con nefropatía crónica, sida o cáncer. La epoetina (eritropoyetina humana recombinante) existe en diversas formas (α, β, θ y ζ). La **darbepoetina,** una forma hiperglucosilada de epoetina, presenta una semivida más larga y puede administrarse con menor frecuencia. La **metoxi-polietilenglicol epoetina β** es otra preparación de semivida prolongada. La epoetina y la darbepoetina se administran por vía intravenosa o subcutánea, y su respuesta es mayor por inyección subcutánea y más rápida por inyección intravenosa.

Las epoetinas están llegando al final de su período de protección por patente, por lo que recientemente han sido autorizados los primeros productos «biosimilares». A diferencia de lo que sucede con los fármacos de bajo peso molecular, para los que los criterios de bioequivalencia están relativamente concretados –capítulo 8–, las macromoléculas producidas biológicamente varían de manera significativa con cambios de la elaboración en apariencia menores, y se pueden formar productos inmunológicamente diferenciados durante el cultivo celular.

Efectos adversos

Son frecuentes los síntomas gripales transitorios. También es habitual la hipertensión arterial, que puede provocar una encefalopatía con cefalea, desorientación y, a veces, convulsiones. Puede inducirse una ferropenia, debido al aumento de las necesidades de hierro al incrementarse la eritropoyesis. La viscosidad sanguínea aumenta al elevarse el hematocrito (es decir, la fracción de la sangre ocupada por los eritrocitos), lo que aumenta el riesgo de trombosis, sobre todo durante la diálisis. Se han publicado algunos casos clínicos de una enfermedad crónica devastadora llamada aplasia eritrocítica pura (AEP), asociada al desarrollo de anticuerpos neutralizantes dirigidos contra la eritropoyetina, que inactiva tanto la hormona endógena como el producto recombinante (Berns, 2013). Esta alteración ha constituido un importante problema, con implicaciones indirectas en cuanto al control de calidad de los lotes de productos biológicos y a la aprobación de productos biosimilares.

▼ Antes de 1998, solo se habían publicado datos sobre tres casos de AEP asociada al tratamiento con epoetina. En ese año, en respuesta a los problemas relacionados con el contagio de la encefalopatía espongiforme bovina («enfermedad de las vacas locas»), la formulación de la principal marca fue modificada, y la albúmina sérica humana (utilizada para estabilizar el producto) fue reemplazada por polisorbato 80 y glicina. La incidencia de la AEP aumentó bruscamente, con alrededor de 250 casos documentados en 2002, muchos de los cuales causaron la muerte de los pacientes o su dependencia permanente de transfusiones. Gran parte de ellos habían sido tratados con la nueva formulación. El mecanismo por el que el cambio en la fabricación determinó la alteración de la inmunogenicidad se mantuvo como objeto de debate (Locatelli et al., 2007), si bien en 2003, tras una modificación en el envasado y el almacenamiento, la incidencia de la AEP volvió a remitir (fig. 25.3). Parece que la inmunogenicidad es impredecible y puede asociarse a mínimos cambios en la fabricación o la conservación (Kuhlmann y Marre, 2010).

Aplicación clínica

La deficiencia de hierro o de folato debe corregirse antes de iniciar el tratamiento. Con frecuencia son necesarias preparaciones de hierro parenteral (v. anteriormente). La hemoglobina ha de ser controlada u mantenida en un intervalo de 10-12 g/dl para evitar los efectos adversos antes citados. El uso clínico de la epoetina se trata en el cuadro clínico subsiguiente.

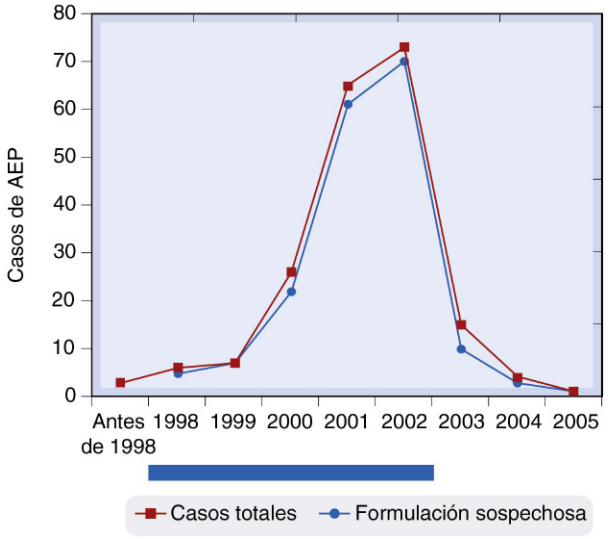


Fig. 25.3 Incidencia de la aplasia eritrocítica pura (AEP) en correlación con la introducción en 1998 de una formulación modificada de la principal marca de epoetina. La incidencia aumentó significativamente y la formulación cuestionada (azul) fue responsable de casi todos los casos positivos para anticuerpos antieritropoyetina (rojo). La formulación y las instrucciones para su conservación se modificaron de nuevo en 2003, con el consiguiente descenso brusco de la AEP. El período durante el cual se utilizó la formulación sospechosa corresponde a la banda azul. *(Reproducido a partir de Kuhlmann y Marre 2010.)*

FACTORES ESTIMULADORES DE COLONIAS

Los factores estimuladores de colonias (CSF) son citocinas que estimulan la formación de colonias de leucocitos en maduración observables en cultivos de tejidos. No solo estimulan la proliferación de determinadas células progenitoras comprometidas (v. fig. 25.2), sino que inducen su diferenciación irreversible. Las células precursoras que responden poseen receptores de membrana para ese CSF y pueden expresar receptores para más de un factor, lo cual permite interacciones sinérgicas entre distintos factores.

El *CSF de granulocitos* se sintetiza principalmente por monocitos, fibroblastos y células endoteliales, y controla, sobre todo, el desarrollo de los neutrófilos, aumentando su proliferación y maduración, estimulando su liberación a partir de las reservas de médula ósea y potenciando su función. Las formas recombinantes (el filgrastim, el cual no está glucosilado, y el lenograstim, que sí lo está) se utilizan con fines terapéuticos. El pegfilgrastim es un derivado del filgrastim conjugado con un polietileno glicol («pegilado») que incrementa la duración de su acción.

La *trombopoyetina,* formada en el hígado y en el riñón, estimula la proliferación y la maduración de megacariocitos para formar plaquetas. La trombopoyetina recombinante fue una diana terapéutica atractiva, aunque extraordinariamente decepcionante. La trombocitopenia es una consecuencia predecible y limitante de numerosos regímenes de quimioterapia en oncología (capítulo 56), y cualquier medio que sirva para atenuarla merece la pena probarse. Se consiguió elaborar trombopoyetina recombinante, en apariencia la respuesta lógica a esa necesidad, y produjo aumentos del recuento plaquetario en voluntarios sanos y en pacientes con trombocitopenia leve inducida por quimioterapia. Sin embargo, en ensayos iniciales sobre sujetos sanos, dosis repetidas de un producto pegilado causaron aparición de anticuerpos neutralizantes y, en consecuencia, trombocitopenia prolongada (Li et al., 2001), lo que hizo recordar la experiencia obtenida con la eritropoyetina (v. fig. 25.3), que indicaba que sutiles diferencias entre los productos biológicos y los mediadores naturales provocan

efectos adversos inmunomediados muy graves. El **eltrombopag** (oral) y el **romiplostim** (inyectable) son agonistas de la trombopoyetina recientemente aprobados.

Administración y efectos adversos

El filgrastim y el lenograstim se administran por vía subcutánea o por infusión intravenosa. El pegfilgrastim se administra por vía subcutánea. Entre los efectos adversos más reconocidos de estos fármacos se cuentan trastornos digestivos, fiebre, dolor óseo, mialgias y exantema. Menos frecuentes son los infiltrados pulmonares, la hepatomegalia y la esplenomegalia.

Factores de crecimiento hematopoyéticos



Eritropoyetina

- Regula la producción de eritrocitos.
- Se administra por vía intravenosa, subcutánea e intraperitoneal.
- Puede producir síntomas seudogripales transitorios, hipertensión arterial, ferropenia y aumento de la viscosidad sanguínea.
- Está disponible en forma de epoetina, para tratar a pacientes con anemia causada por insuficiencia renal crónica.

Factor estimulador de colonias de granulocitos

- Estimula a los progenitores de neutrófilos.
- Está disponible en forma de **filgrastim, pegfilgrastim** o **lenograstim;** se administra por vía parenteral.

Aplicaciones clínicas de la epoetina



- Anemia de la *insuficiencia renal* crónica.
- Anemia durante la *quimioterapia* antineoplásica.
- Prevención de la anemia de los *lactantes prematuros* (para esta aplicación se utilizan preparaciones sin conservantes, debido a que el alcohol bencílico, usado como conservante, se ha asociado a un síndrome tóxico mortal en neonatos).
- Para aumentar la producción de sangre autóloga antes de una *donación de sangre*.
- Anemia del *sida* (que empeora por el tratamiento con **zidovudina**).
- Anemia de *trastornos inflamatorios crónicos* como la artritis reumatoide (en investigación).

Aplicaciones clínicas de los factores estimuladores de colonias

Los factores estimuladores de colonias se utilizan en centros especializados:

- Para reducir la gravedad y la duración de la neutropenia inducida por los fármacos citotóxicos durante:
  - *Quimioterapia* intensiva que requiere *rescate* mediante *médula ósea autóloga*.
  - Tras un *trasplante de médula ósea*.
- Para recoger *células progenitoras.*
- Para expandir el número de células progenitoras obtenidas *ex vivo* antes de reinfundirlas.
- Para la neutropenia persistente de la *infección por el VIH avanzada*.
- En *anemia aplásica*.

ANEMIA HEMOLÍTICA

La anemia asociada a un incremento de la destrucción de eritrocitos puede deberse a causas genéticas (p. ej., anemia drepanocítica, talasemia, hemoglobinuria paroxística nocturna) o a una amplia diversidad de causas no genéticas como la autoinmunidad, las infecciones y las reacciones adversas a los fármacos.

▼ La causa de la *anemia drepanocítica* es una mutación en el gen que codifica la cadena de β-globina de la hemoglobina que da lugar a la sustitución de un solo aminoácido. La hemoglobina anómala (hemoglobina S) puede polimerizarse en su forma desoxigenada, modificando las propiedades físicas de los eritrocitos (que se deforman adoptando un contorno en forma de hoz, de ahí el nombre de anemia falciforme por el que también se conoce la enfermedad) y lesionando las membranas celulares. Esto puede dar lugar a un bloqueo de la microcirculación que produce crisis dolorosas, en tanto que la hemólisis da lugar en ocasiones a una menor disponibilidad de óxido nítrico (capítulo 20). La polimerización y la gravedad de la enfermedad disminuyen significativamente cuando están presentes otras formas de hemoglobina (A y F).

La *hemoglobinuria paroxística nocturna* (HPN) es una forma poco habitual y hasta ahora no tratable de anemia hemolítica, causada por expansión clonal de células madre hematopoyéticas con mutaciones somáticas que impiden la formación de glucofosfatidilinositol (GPI), que fija numerosas proteínas a la superficie celular, lo que predispone a la hemólisis mediada por el complemento. Además de anemia, los pacientes afectados de HPN padecen otros trastornos, como trombosis, ataques de dolor abdominal e hipertensión pulmonar (capítulo 22).

FÁRMACOS USADOS PARA TRATAR LAS ANEMIAS HEMOLÍTICAS

La **hidroxicarbamida** (también conocida como **hidroxiurea**) es un fármaco citotóxico utilizado durante décadas para disminuir los recuentos de eritrocitos y plaquetas en pacientes con *policitemia vera* (un trastorno mieloproliferativo que afecta especialmente a la línea de desarrollo de los eritrocitos) o para tratar la leucemia mieloide crónica. También se utiliza para tratar la anemia drepanocítica.

Mecanismo de acción

La hidroxicarbamida reduce la síntesis de ADN al inhibir la *ribonucleótido reductasa;* es específica de la fase S (capítulo 5). En consecuencia, es relativamente selectiva para la población de precursores de eritrocitos, en rápida división, que producen hemoglobina F, mientras que reduce la de los productores de hemoglobina S. El metabolismo de la hidroxicarbamida produce óxido nítrico, que puede contribuir a su efecto beneficioso en la anemia drepanocítica. Algunos de sus efectos beneficiosos, como la disminución de crisis dolorosas, podrían relacionarse con los efectos antiinflamatorios secundarios a su acción citotóxica.

Administración y efectos adversos

La hidroxicarbamida se administra por vía oral una vez al día, en dosis inferiores a las que se utilizan para el tratamiento de las enfermedades neoplásicas. En pacientes con deterioro de la función renal se utilizan dosis más bajas. El hemograma y la hemoglobina F son sometidos a control, con el correspondiente ajuste de la posología. Una vez estabilizado el paciente, el tratamiento puede continuarse indefinidamente.

Los efectos adversos habituales son mielosupresión, náuseas y exantema. Estudios en animales han detectado teratogenia y potenciales efectos adversos sobre la espermatogénesis.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

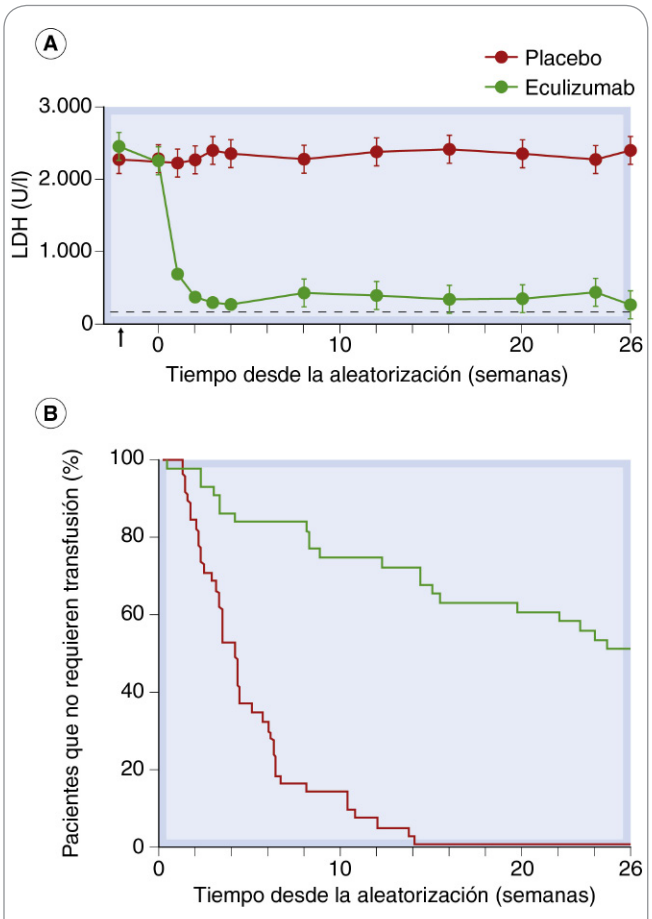


Fig. 25.4 Efecto del eculizumab en pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN). [**A**] Efecto sobre la actividad plasmática de la lactato deshidrogenasa (LDH), que es una de las medidas de la hemólisis. La línea punteada horizontal muestra el límite superior del valor normal. La flecha indica el nivel basal en el cribado (n = 44 en el grupo con placebo, n = 43 en el grupo con eculizumab, $P < 0{,}001$). [**B**] Curvas de Kaplan-Meyer para el tiempo transcurrido hasta la primera transfusión durante el tratamiento en el mismo paciente de [**A**] ($P < 0{,}001$). *(Reproducido a partir de Hillmen et al. 2006.)*

El **eculizumab,** actualmente aprobado para el tratamiento de la HPN, es un anticuerpo monoclonal humanizado que bloquea la proteína terminal del complemento C5 (capítulo 17). En un ensayo controlado, aleatorizado, doble ciego, desarrollado en 87 pacientes, el eculizumab redujo drásticamente la hemólisis y la necesidad de transfusión a lo largo de 6 meses de tratamiento (fig. 25.4). Antes del tratamiento, los pacientes tuvieron que ser vacunados contra el meningococo. Se administra por inyección intravenosa semanal durante 4 semanas y, a continuación, aproximadamente cada 2 semanas. Sus principales efectos adversos graves son las infecciones, sobre todo las meningocócicas, no obstante infrecuentes. Los más comunes son la cefalea y el lumbago.

En la mayoría de las formas de anemia hemolítica, el tratamiento es sintomático (p. ej., analgesia para las crisis en la anemia drepanocítica) y de apoyo (p. ej., control del equilibrio líquido, oxigenoterapia, transfusión cuando sea esencial, tratamiento de la sobrecarga de hierro, aporte adecuado de folato para mantener el incremento del recambio de eritrocitos, y, a veces, antibióticos y vacunación). La anemia hemolítica aguda asociada a autoanticuerpos puede responder al tratamiento con glucocorticoides (capítulo 33).

BIBLIOGRAFÍA Y LECTURAS RECOMENDADAS

General

Fishbane, S., 2009. Erythropoiesis-stimulating agent treatment with full anemia correction: a new perspective. Kidney Int. 75, 358-365.

Fishman, S.M., Christian, P., West, K.P., 2000. The role of vitamins in the prevention and control of anaemia. Public Health Nutr. 3, 125-150.

Kurzrock, R., 2005. Thrombopoietic factors in chronic bone marrow failure states: the platelet problem revisited. Clin. Cancer Res. 11, 1361-1367. (*Slow progress, see Li et al. below*)

Hierro y deficiencia de hierro

Andrews, N.C., 1999. Disorders of iron metabolism. N. Engl. J. Med. 341, 1986-1995.

Provan, D., Weatherall, D., 2000. Red cells, II: acquired anaemias and polycythaemia. Lancet 355, 1260-1268.

Toh, B.-H., van Driel, I.R., Gleeson, P.A., 1997. Pernicious anaemia. N. Engl. J. Med. 337, 1441-1448. (*Immunopathogenesis of pernicious anaemia; excellent figures*)

EPO y aplasia eritrocítica pura

Berns, J.S., 2013. <http://www.uptodate.com/contents/pure-red-cell-aplasia-due-to-anti-erythropoietin-antibodies>.

Kuhlmann, M., Marre, M., 2010. Lessons learned from biosimilar epoietins and insulins. Br. J. Diab. Vasc. Dis. 10, 90-97.

Locatelli, F., Del Vecchio, L., Pozzoni, P., 2007. Pure red-cell aplasia "epidemic" – mystery completely revealed? Perit. Dial. Int. 27 (Suppl. 2), S303-S307.

Factores estimuladores de colonias

Lieschke, G.J., Burges, A.W., 1992. Granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte–macrophage colony-stimulating factor. N. Engl. J. Med. 327 (1–35), 99-106. (*Worthwhile, comprehensive reviews*)

Mohle, R., Kanz, L., 2007. Hematopoietic growth factors for hematopoietic stem cell mobilization and expansion. Semin. Hematol. 44, 193-202.

Anemias hemolíticas

Charache, S., Terrin, M.L., Moore, R.D., et al., 1995. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle-cell-anemia. N. Engl. J. Med. 332, 1317-1322. (*Important randomised, controlled trial evidence of efficacy and safety over mean follow-up of 21 months*)

Hillmen, P., Young, N.S., Schubert, J., et al., 2006. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N. Engl. J. Med. 355, 1233-1243. (*Eculizumab is an effective therapy for PNH*)

Platt, O.S., 2008. Hydroxyurea for the treatment of sickle cell anaemia. N. Engl. J. Med. 358, 1362-1369. (*Clinical vignette and discussion of this form of treatment*)

Trombopoyetina y trombocitopenia prolongada

Li, J., Yang, C., Xia, Y., et al., 2001. Thrombocytopenia caused by the development of antibodies to thrombopoietin. Blood 98, 3241-3248.

26 Antiinflamatorios e inmunodepresores

RESUMEN

Este capítulo se ocupa de los fármacos que forman parte del tratamiento de los trastornos inmunitarios e inflamatorios. A pesar de que estos normalmente se asocian a enfermedades como la artritis reumatoide, las reacciones inflamatorias o inmunitarias inadecuadas constituyen un destacado componente de muchas, si no de la mayoría, de las entidades habituales en la práctica clínica, por lo que los fármacos antiinflamatorios se utilizan de forma frecuente en casi todas las especialidades médicas.

Los principales fármacos utilizados para tratar la inflamación se pueden dividir en cinco grupos principales:

- **Fármacos que inhiben la enzima ciclooxigenasa (COX): los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y los coxibs.**
- **Fármacos antirreumáticos: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME), entre los que se encuentran algunos inmunodepresores.**
- **Glucocorticoides.**
- **Anticitocínicos y otros biofármacos.**
- **Otros fármacos no encuadrados en los grupos anteriores, como antihistamínicos y medicamentos empleados en el tratamiento de la gota.**

Describiremos primero los efectos terapéuticos, los mecanismos de acción y las reacciones adversas de todos los AINE y trataremos con mayor detalle el ácido acetilsalicílico, el paracetamol y los fármacos selectivos para la COX-2. Los antirreumáticos conforman un grupo bastante heterogéneo, que incluye inmunodepresores, usados también en el tratamiento de otras enfermedades autoinmunitarias y en la prevención del rechazo en trasplantes de órganos. Los glucocorticoides se abordan en el capítulo 33, aunque se analizan brevemente en este. Después se trata la «revolución» de biofármacos que han cambiado el tratamiento de enfermedades graves. Finalmente, se revisan fármacos que no encajan con facilidad en estas categorías: los fármacos que se utilizan para tratar la gota y los antagonistas de los receptores de histamina H_1 que se utilizan para tratar las enfermedades alérgicas agudas.

INHIBIDORES DE LA CICLOOXIGENASA

Este grupo incluye los AINE[1] «tradicionales» (en sentido histórico), así como los coxibs, que son más selectivos para la COX-2. Estos fármacos, en ocasiones denominados fármacos similares al ácido acetilsalicílico o analgésicos antipiréticos, se encuentran entre los fármacos más utilizados. Actualmente hay más de 50 AINE diferentes en el mercado mundial; en la tabla 26.1 se enumeran varios ejemplos y en la figura 26.1 se muestra la estructura de algunos de ellos.

Estos fármacos producen alivio sintomático de la fiebre, del dolor y de la inflamación en las artropatías crónicas, como ocurre en la artrosis y la artritis reumatoide, así como en enfermedades inflamatorias agudas: fracturas, esguinces, lesiones deportivas y otras lesiones de tejidos blandos. También son útiles para el tratamiento del dolor postoperatorio, dental y menstrual, y de las cefaleas y la migraña. Hay varios AINE de venta sin receta utilizados con profusión para tratar molestias y dolores leves de distintos tipos. Se dispone de muchas formulaciones de AINE diferentes, como comprimidos, inyecciones y geles. Prácticamente todos estos fármacos, en particular los AINE «tradicionales», pueden tener efectos adversos significativos, en especial en ancianos. Los nuevos fármacos producen menos acciones adversas.

Aunque hay diferencias entre los distintos AINE, su farmacología esencial se relaciona con su capacidad común de inhibir la enzima COX de ácidos grasos, impidiendo de esta forma la producción de prostaglandinas y tromboxanos. Como se indicó en el capítulo 17, hay dos isoformas comunes de esta enzima, COX-1 y COX-2, aunque puede haber otras aún no tipificadas. Aunque la COX-1 y la COX-2 están relacionadas íntimamente (identidad de secuencia >60%) y catalizan la misma reacción, hay diferencias importantes en la expresión y la función de las dos isoformas. La COX-1 es una enzima constitutiva que existe en la mayor parte de los tejidos, incluidas las plaquetas sanguíneas. Tiene una función de «mantenimiento» en el cuerpo, de modo que participa sobre todo en la homeostasis de los tejidos y es responsable, por ejemplo, de la producción de prostaglandinas que participan en la citoprotección gástrica (v. capítulo 30), la agregación plaquetaria (capítulo 24), la autorregulación del flujo sanguíneo renal (capítulo 29) y el inicio del parto (capítulo 35).

Por el contrario, la COX-2 es inducida principalmente en células inflamatorias activadas, por ejemplo, por citocinas inflamatorias, como la interleucina (IL) 1 y el factor de necrosis tumoral (TNF) α (v. capítulo 18). Así, la isoforma COX-2 es responsable, principalmente, de la producción de mediadores prostanoides de la inflamación (Vane y Botting, 2001), aunque hay excepciones significativas. La COX-2 constitutiva se expresa en el riñón, generando prostaciclina, que desempeña funciones en la homeostasis renal (v. capítulo 29), y en el sistema nervioso central (SNC), donde su papel no está claro.

La mayoría de los AINE «tradicionales» inhiben la COX-1 y la COX-2, aunque su potencia relativa frente a ambas es variable. Se piensa que la acción antiinflamatoria (y, probablemente, la mayor parte de las acciones analgésicas y antipiréticas) de los AINE se relacionan con la inhibición de la COX-2, si bien sus efectos adversos (particularmente los que afectan al tubo digestivo) se deben en gran medida a la inhibición de la COX-1. Actualmente, se utilizan en la práctica clínica compuestos con una acción inhibidora selectiva sobre la COX-2, pero, aunque estos fármacos producen menos efectos adversos digestivos, en modo alguno se toleran tan bien como se creía en otro tiempo. Esto se debe, en parte, a que muchos de los pacientes ya han estado expuestos a fármacos menos selectivos y han sufrido alguna lesión digestiva. Como la COX-2 también parece ser importante para la cicatrización y la resolución de estas lesiones, se puede deducir que todavía se podrían producir problemas. También son objeto de estudio los efectos cardiovasculares de todos los AINE cuando se toman de forma

[1]Aquí se utiliza el término AINE para incluir los coxibs, aunque no es una convención que se siga siempre en la literatura médica.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Tabla 26.1 Comparación de algunos inhibidores de la ciclooxigenasa antiinflamatorios utilizados con más frecuencia

Fármaco	Tipo	Indicaciones	Selectividad de la isoforma de la COX	Observaciones
Aceclofenaco	Fenilacetato	AR, A, EA	–	–
Acemetacina	Indol éster	AR, A, ME, DP	–	Éster de indometacina
Ácido acetilsalicílico	Salicilato	Uso principalmente CV	Débilmente selectivo de la COX-1	Componente de muchos preparados de venta sin receta
Ácido mefenámico	Fenamato	AR, A, DP, D	–	Actividad moderada
Ácido tiaprofénico	Propionato	AR, A, ME	–	–
Ácido tolfenámico	Fenamato	CyM	–	–
Celecoxib	Coxib	AR, A, EA	Moderadamente selectivo de la COX-2	Menos efectos gastrointestinales
Dexibuprofeno	Propionato	A, ME, D, CyM	–	Enantiómero activo del ibuprofeno
Dexketoprofeno	Propionato	DP, D, CyM	–	Isómero del ketoprofeno
Diclofenaco	Fenilacetato	AR, A, G, ME, DP, CyM	Débilmente selectivo de la COX-2	Potencia moderada. Varias sales
Etodolaco	Piranocarboxilato	AR, A	Moderadamente selectivo de la COX-2	Posiblemente, menos efectos gastrointestinales
Etoricoxib	Coxib	AR, A, G, EA	Muy selectivo de la COX-2	–
Fenoprofeno	Propionato	AR, A, ME, DP	No selectivo	Profármaco; activado en el hígado
Flurbiprofeno	Propionato	AR, A, ME, DP, D, CyM	Muy selectivo de la COX-1	–
Ibuprofeno	Propionato	AR, A, ME, DP, D, CyM	Débilmente selectivo de la COX-1	Adecuado para niños
Indometacina	Indol	AR, A, G, ME, DP, D	Débilmente selectivo de la COX-1	Adecuado en enfermedad moderada o grave
Ketoprofeno	Propionato	AR, A, G, ME, DP, D	Débilmente selectivo de la COX-1	Adecuado en enfermedad leve
Ketorolaco	Pirrolicina	DP	Muy selectivo de la COX-1	–
Meloxicam	Oxicam	AR, A, EA	Moderadamente selectivo de la COX-2	Posiblemente, menos efectos gastrointestinales
Nabumetona	Naftilalkenona	AR, A	–	Profármaco activado en el hígado
Naproxeno	Propionato	AR, A, G, ME, DP, D	Débilmente selectivo de la COX-1	¿Posiblemente «cardioseguro»?
Parecoxib	Coxib	DP	–	Profármaco activado en el hígado
Piroxicam	Oxicam	AR, A, EA	Débilmente selectivo de la COX-2	–
Sulindaco	Indeno	AR, A, G, ME	Débilmente selectivo de la COX-2	Profármaco
Tenoxicam	Oxicam	AR, A, ME	–	–

A, artrosis; AR, artritis reumatoide; CyM, cefalea y migraña; CV, cardiovascular; D, dismenorrea; DP, dolor postoperatorio; EA, espondilitis anquilosante; G, gota aguda; ME, lesiones y dolor musculoesqueléticos.

Datos tomados del British National Formulary 2013 y datos de selectividad de la COX, donde se testaron, de Warner y Mitchell, 2004 y 2008.

crónica. En la tabla 26.1 se muestran algunos comentarios sobre la selectividad relativa de algunos AINE y coxibs actualmente disponibles.

▼Aunque hay diferencias marcadas en cuanto a toxicidad y grado de aceptación y tolerabilidad del paciente, las acciones farmacológicas de los AINE son, a grandes rasgos, similares, con ciertas excepciones significativas. El **ácido acetilsalicílico** tiene otras acciones farmacológicas cualitativamente diferentes (v. más adelante), y el **paracetamol** es una excepción interesante al «estereotipo» general de los AINE. Aunque es un analgésico (v. capítulo 42) y antipirético excelente, su actividad antiinflamatoria es ligera y parece estar restringida a algunos casos especiales (p. ej., la inflamación después de una extracción dental; v. Skjelbred et al., 1984). Se ha demostrado que el paracetamol inhibe la biosíntesis de prostaglandinas en algunas situaciones experimentales (p. ej., en el SNC durante la fiebre), pero no en otras (v. también capítulo 42).

MECANISMO DE ACCIÓN

En 1971, Vane et al. determinaron que los AINE inhiben la biosíntesis de prostaglandinas por acción directa en la enzima COX y establecieron la hipótesis de que esta acción explica sus acciones terapéuticas y la mayoría de sus efectos secundarios (fig. 26.2), dato confirmado en numerosos estudios.

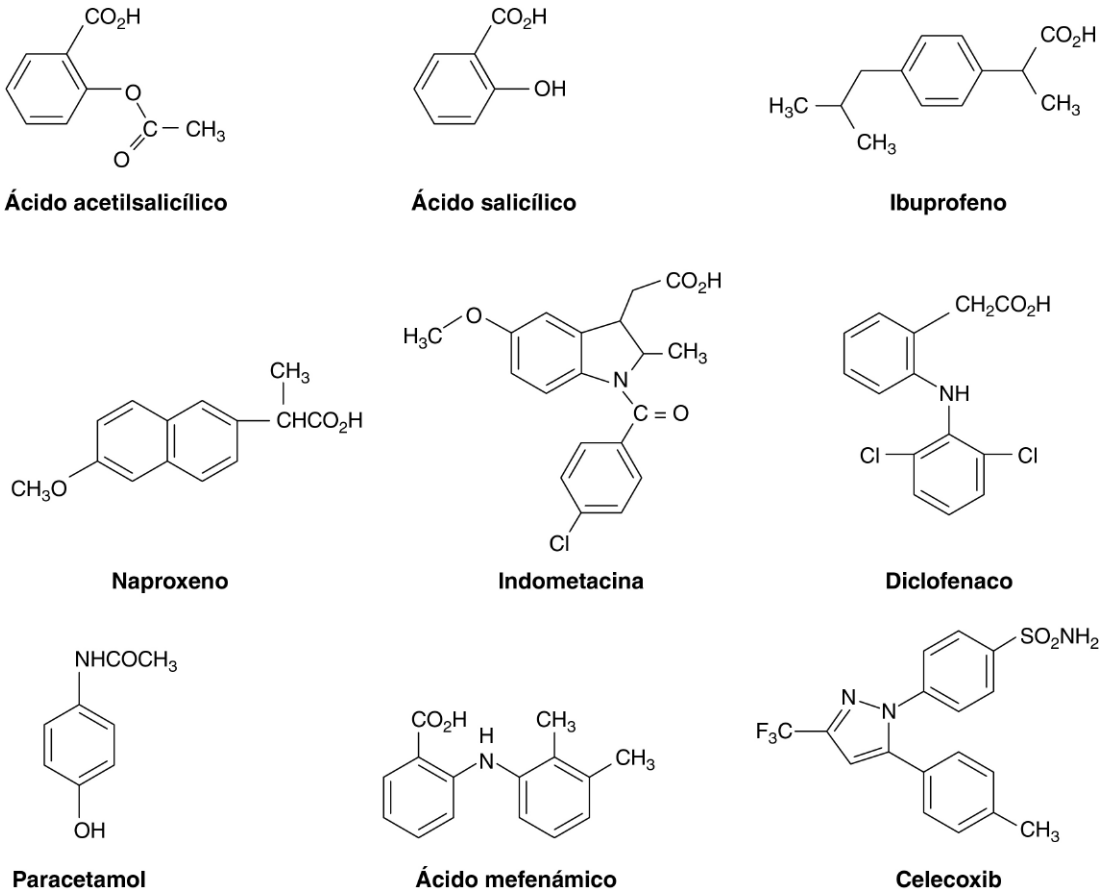


Fig. 26.1 Estructuras significativas de algunos fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y coxibs. El ácido acetilsalicílico contiene un grupo acetilo que es responsable de la inactivación de la enzima COX. El ácido salicílico es el producto final de la desacetilación del ácido acetilsalicílico. Resulta extraño que presente actividad antiinflamatoria por sí mismo. El paracetamol es un analgésico de uso habitual que también tiene una estructura sencilla. La mayor parte de los AINE «clásicos» son ácidos carboxílicos. No obstante, los coxibs (se muestra el celecoxib como ejemplo) contienen con frecuencia grupos sulfonamida o sulfona. Se cree que estos son determinantes de la selectividad de la molécula, al impedir el acceso al canal hidrófobo en la enzima COX-1 (v. fig. 26.2).

Inhibidores de la ciclooxigenasa

Estos fármacos tienen tres acciones terapéuticas principales que se originan en la supresión de la síntesis de prostanoides en las células inflamatorias principalmente mediante la inhibición de la isoforma COX-2. Son las siguientes:

- *Acción antiinflamatoria:* la disminución de la prostaglandina E_2 y la prostaciclina reduce la vasodilatación e, indirectamente, el edema. No se reduce directamente la acumulación de células inflamatorias.
- *Efecto analgésico:* la disminución de la generación de prostaglandinas significa que hay menos sensibilización de las terminaciones nerviosas nociceptivas a los mediadores inflamatorios como la bradicinina y la 5-hidroxitriptamina. El alivio de la cefalea probablemente sea la consecuencia de la reducción de la vasodilatación mediada por prostaglandinas.
- *Efecto antipirético:* la interleucina 1 libera prostaglandinas en el sistema nervioso central, donde elevan el punto de ajuste del hipotálamo para el control de la temperatura, causando de esta forma la fiebre. Los AINE previenen este fenómeno.

Algunos AINE importantes son el **ácido acetilsalicílico,** el **ibuprofeno,** el **naproxeno,** la **indometacina,** el **piroxicam** y el **paracetamol.** Los nuevos fármacos con una inhibición más selectiva de la COX-2 (y, por tanto, con menos efectos adversos sobre el tubo digestivo) incluyen el **celecoxib** y el **etoricoxib.**

▼Las enzimas COX son bifuncionales, de modo que presentan dos actividades catalíticas diferentes. En la primera de ellas, la actividad dioxigenasa incorpora dos moléculas de oxígeno a la cadena de ácido araquidónico (u otro ácido graso que funcione como sustrato) en C11 y C15, lo que da lugar a un *intermediario endoperóxido* muy inestable, PGG_2, que porta un grupo hidroxiperóxido en C15. La segunda, la actividad peroxidasa de la enzima, convierte a este intermediario en PGH_2, con un grupo hidroxilo en C15 (v. capítulo 17), que es transformado posteriormente por una *isomerasa,* una *reductasa* o una *sintasa,* de manera específica para cada tipo celular en otros prostanoides. Tanto la COX-1 como la COX-2 contienen grupos hemo, y forman homodímeros unidos a las membranas intracelulares. Es interesante reseñar que solo un monómero es catalíticamente activo cada vez. Estructuralmente, la COX-1 y la COX-2 son similares; ambas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

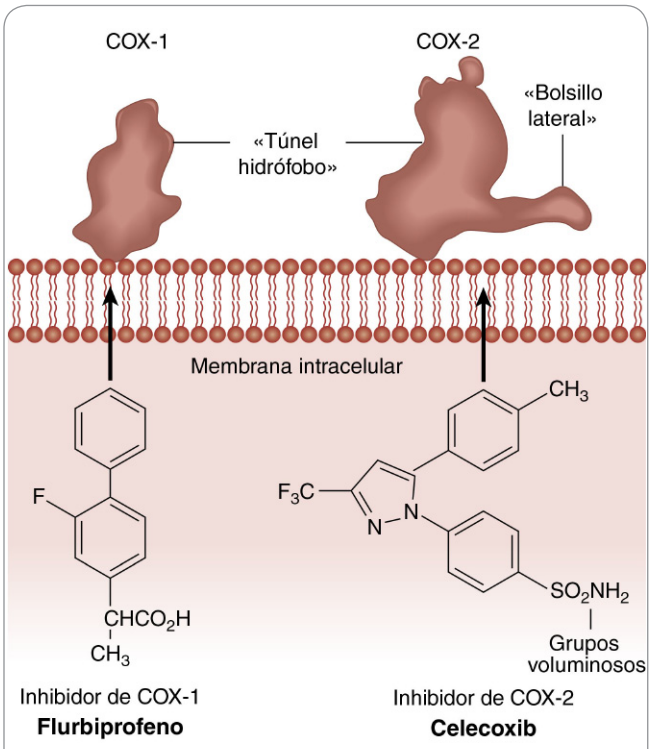


Fig. 26.2 Esquema comparativo de los puntos de unión de ciclooxigenasa (COX)-1 y COX-2. El esquema muestra las diferencias en los puntos de unión de AINE de ambas isoformas. Obsérvese que el punto de unión de la COX-2 se caracteriza por la existencia de un «bolsillo lateral» que puede acomodar grupos relativamente «voluminosos», como la porción sulfonamida del celecoxib, el mismo grupo que impediría el acceso al sitio de la COX-1. Algunos AINE, como el flurbiprofeno (representado), pueden acceder al sitio activo de ambas isoformas. *(Adaptado de Luong et al. 1996.)*

poseen un gran canal hidrófobo al que se anclan el ácido araquidónico y otros ácidos grasos para comenzar la reacción de oxigenación.

La mayoría de los AINE solo inhiben la reacción inicial de dioxigenación. Generalmente todos son inhibidores «competitivos reversibles» y rápidos de la COX-1, aunque presentan algunas diferencias cinéticas. La inhibición de la COX-2 es más lenta y, a menudo, es irreversible. Para inhibir estas enzimas, los AINE entran en el canal hidrófobo y forman enlaces de hidrógeno con un residuo de arginina de la posición 120, lo que impide el acceso de los ácidos grasos que actúan como sustratos en el dominio catalítico. Sin embargo, un solo cambio aminoacídico (isoleucina a valina en la posición 523) en la estructura de acceso del canal de la COX-2 crea un voluminoso «bolsillo» lateral que no existe en la COX-1. Esta diferencia es importante para comprender por qué algunos fármacos, en especial los portadores de grupos laterales voluminosos, presentan una selectividad mayor por la isoforma COX-2 (v. fig. 26.2). Sin embargo, el ácido acetilsalicílico constituye una excepción a lo anteriormente expuesto. Esta molécula entra en el sitio activo y acetila la serina de la posición 530, lo que provoca una inactivación irreversible de la COX. Este mecanismo explica los efectos prolongados del ácido acetilsalicílico en las plaquetas. Cabe reseñar que la COX inactivada por ácido acetilsalicílico aún genera algunos hidroxiácidos, aunque no produce PGG_2. La unión de los AINE a un monómero de COX puede inhibir la actividad catalítica de todo el complejo dimérico.

Otros mecanismos, además de la inhibición de la COX, pueden participar en los efectos antiinflamatorios de algunos AINE. Los radicales de oxígeno reactivos generados por los neutrófilos y los macrófagos están implicados en los daños tisulares de algunas enfermedades, y algunos AINE (como el **sulindaco**) presentan acciones antioxidantes, además de actividad inhibidora de la COX, por lo que pueden reducir los daños tisulares. Igualmente, el ácido acetilsalicílico inhibe la expresión del factor de transcripción NF-κB (v. capítulo 3), el cual desempeña un papel esencial en la transcripción de los genes de los mediadores inflamatorios.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Todos los AINE tienen acciones muy similares a las del ácido acetilsalicílico, el arquetipo de AINE, que se introdujo en la práctica clínica entre 1890 y 1900. Su perfil farmacológico se muestra en el cuadro clínico.

ACCIONES TERAPÉUTICAS

EFECTOS ANTIINFLAMATORIOS

Como se describe en los capítulos 17 y 18, muchos mediadores actúan coordinando diversas reacciones inflamatorias y alérgicas. Los AINE reducen aquellos componentes en los que las prostaglandinas, sintetizadas en su mayoría por la COX-2, desempeñan una función destacada. Entre ellos figuran: la vasodilatación (reduciendo la síntesis de las prostaglandinas vasodilatadoras) y el edema de la inflamación (porque la vasodilatación favorece la acción de mediadores como la histamina, que aumentan la permeabilidad de las vénulas poscapilares; capítulo 17).

▼Los AINE suprimen los signos y síntomas de la inflamación, aunque apenas inciden en la evolución real de la enfermedad crónica de base. Como grupo, en general carecen de efectos en otros aspectos directos de la inflamación, como la liberación de citocinas/quimiocinas, la migración de leucocitos, la liberación de enzimas lisosómicas y la producción de radicales libres de oxígeno, que contribuyen al daño tisular en los trastornos inflamatorios crónicos, como la artritis reumatoide, la vasculitis y la nefritis.

EFECTOS ANTIPIRÉTICOS

La temperatura corporal normal está regulada por un centro localizado en el hipotálamo que garantiza un equilibrio entre la pérdida y la producción de calor, regulando así la temperatura corporal. La fiebre aparece cuando hay desequilibrio de este «termostato» hipotalámico, lo que induce elevación de la temperatura. Los AINE «ponen a punto» este termostato. Una vez que se ha recuperado el «punto de ajuste» normal, los mecanismos termorreguladores (dilatación de los vasos sanguíneos superficiales, sudación, etc.) actúan para reducir la temperatura. La temperatura normal de los seres humanos no se ve afectada por los AINE.[2]

▼Los AINE ejercen su acción antipirética en gran medida al inhibir la síntesis de prostaglandinas en el hipotálamo. Durante una infección, las endotoxinas bacterianas inducen en los macrófagos liberación de IL-1 (capítulo 17), la cual estimula la generación, en el hipotálamo, de prostaglandinas tipo E, y estas, a su vez, causan la elevación del punto de ajuste para la temperatura. La COX-2 desempeña una función en este contexto, ya que es inducida por la IL-1 en el endotelio vascular hipotalámico. Existen algunas pruebas de que las prostaglandinas no son los únicos mediadores de la fiebre; por tanto, los AINE pueden tener un efecto antipirético adicional por mecanismos que todavía no conocemos.

EFECTOS ANALGÉSICOS

Los AINE son eficaces frente al dolor leve o moderado, en particular el asociado a la inflamación o al daño tisular. Se han identificado dos lugares de acción.

En los tejidos periféricos producen una disminución de la síntesis de las prostaglandinas que sensibilizan a los nociceptores frente a mediadores proinflamatorios como la bradicinina

[2]Con la posible excepción del paracetamol, que se ha utilizado en clínica para reducir la temperatura corporal durante la cirugía.

(v. capítulos 18 y 42), por lo que son eficaces en caso de artritis, bursitis, dolores de origen muscular y vascular, odontalgia, dismenorrea, dolores del puerperio y dolor por metástasis óseas. Todos estos procesos se asocian a una mayor síntesis local de prostaglandinas probablemente debida a la inducción de la COX-2. Solos, o en combinación con opioides, reducen los dolores postoperatorios y, en algunos casos, disminuyen la necesidad de opioides hasta en una tercera parte. Su capacidad para aliviar la cefalea puede estar relacionada con la disminución del efecto vasodilatador de las prostaglandinas sobre la vasculatura cerebral.

Junto con estos efectos periféricos, llevan a cabo una segunda acción central peor caracterizada, posiblemente en la médula espinal. Las lesiones inflamatorias periféricas aumentan la expresión de COX-2 y la liberación de prostaglandinas en la médula, lo que facilita la transmisión del dolor por las fibras aferentes hacia neuronas de recambio del asta dorsal (v. capítulo 42).

EFECTOS ADVERSOS

En conjunto, la magnitud de los efectos adversos es elevada, lo que probablemente refleja el hecho de que los AINE se utilizan con profusión en la población anciana más vulnerable y, con frecuencia, durante períodos de tiempo prolongados. Cuando se utilizan en artropatías (en las que habitualmente son necesarias dosis bastante elevadas de manera continua), hay una incidencia elevada de efectos adversos, particularmente en el tubo digestivo pero también en hígado, riñón, bazo, sangre y médula ósea.

Como las prostaglandinas están implicadas en la citoprotección gástrica, la agregación plaquetaria, la autorregulación vascular renal y la inducción del parto, todos los AINE comparten un perfil similar de efectos adversos debidos a su mecanismo de acción, aunque puede haber otros efectos adversos peculiares adicionales para cada miembro del grupo. Los inhibidores selectivos de la COX-2 tienen una toxicidad digestiva menor, aunque en modo alguno despreciable.

Trastornos digestivos

Los trastornos digestivos son los efectos adversos más frecuentes de los AINE. Se cree que derivan principalmente de la inhibición de la COX-1 gástrica, que sintetiza prostaglandinas que normalmente inhiben la secreción ácida y protegen la mucosa (v. capítulo 30, fig. 30.2).

Los síntomas comprenden molestias gástricas («dispepsia»), estreñimiento, náuseas y vómitos y, en ocasiones, hemorragia y úlcera gástricas. Se estima que el 34-46% de los consumidores de AINE padecerán una lesión gástrica que, a pesar de poder ser asintomática, conllevará riesgo de hemorragia grave y/o perforación. Se considera que estos efectos digestivos graves provocan la hospitalización de más de 100.000 personas al año en EE. UU., el 15% de las cuales mueren por esta enfermedad yatrogénica (Fries, 1998). Se registran lesiones independientemente de que los fármacos se administren por vía oral o sistémica. Sin embargo, en algunos casos (el ácido acetilsalicílico es un buen ejemplo), los daños locales ocasionados por la acción directa del fármaco sobre la mucosa gástrica complican las lesiones. La administración oral de análogos de las prostaglandinas, como el **misoprostol** (v. capítulo 30), reduce las lesiones gástricas producidas por estos fármacos, y a menudo se prescriben simultáneamente, a veces combinados en un único comprimido.

Según numerosos datos experimentales, se preveía que los fármacos selectivos para la COX-2 tuvieran acciones antiinflamatorias y analgésicas relevantes y se asociaran a menor daño gástrico. Algunos fármacos anteriores (p. ej., **meloxicam**), que parecían mejor tolerados en la práctica clínica, poseían en realidad cierta selectividad por la COX-2. Dos extensos estudios prospectivos compararon los efectos adversos digestivos de dos inhibidores de la COX-2 altamente selectivos, **celecoxib** y **rofecoxib,** con un AINE convencional en pacientes con artritis. Los coxibs mostraron cierto efecto beneficioso, aunque los resultados fueron menos claros de lo esperado. La situación real tras el tratamiento es compleja, ya que el grado de inhibición de las isoformas de COX no solo depende de la actividad intrínseca del fármaco, sino también de la cinética inhibidora y de la farmacocinética. Warner y Mitchell (2008) indicaron que el grado en el que los AINE inhiben la COX-1 cuando inhiben la COX-2 en un 80% es la mejor medida de la «selectividad».

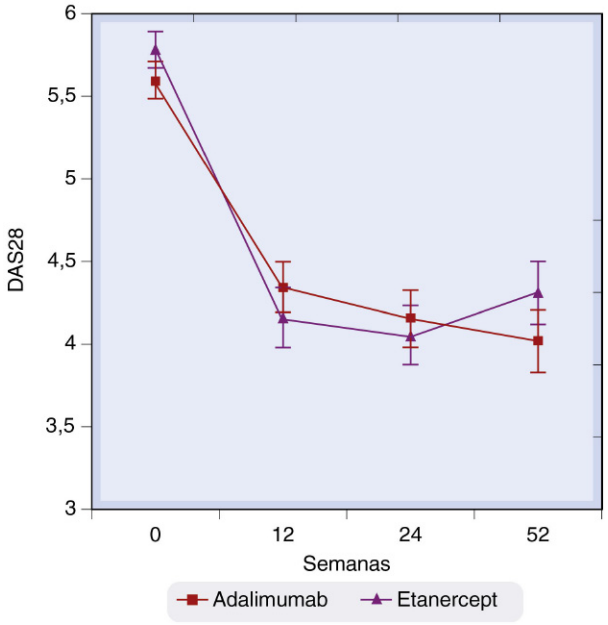


Fig. 26.3 Efecto de los biofármacos anticitocínicos sobre la artritis reumatoide. En esta figura, el adalimumab (anticuerpo monoclonal humano que neutraliza el TNF) y el etanercept (proteína de fusión que actúa como receptor señuelo y se une al TNF) se utilizaron para tratar a pacientes con artritis reumatoide activa. En el eje *y* se mide un valor compuesto de puntuaciones de actividad patológica obtenido mediante valoración clínica de 28 articulaciones (DAS28: a menor puntuación, menores inflamación y dolor articulares). *(Tomado de Jobanputra et al. 2012.)*

Los AINE causan asimismo lesiones en el intestino delgado, aunque no está claro si dependen de sus acciones sobre la COX.

Reacciones cutáneas

Los exantemas representan las reacciones adversas más típicas de los AINE, en especial del ácido mefenámico (frecuencia del 10-15%) y el sulindaco (frecuencia del 5-10%). El espectro de manifestaciones comprende desde erupciones leves, urticaria y reacciones de fotosensibilidad, hasta trastornos más graves y potencialmente mortales, como el *síndrome de Stevens-Johnson* (un exantema vesicular que se extiende al tubo digestivo; v. capítulo 57) y la *necrólisis epidérmica tóxica*[3] (afortunadamente muy infrecuente), y cuyo mecanismo de desarrollo no está claro.

Efectos adversos renales

Las dosis terapéuticas de AINE en sujetos sanos suponen una escasa amenaza para la función renal, si bien, en sujetos propensos, pueden provocar una insuficiencia renal aguda

[3]Una enfermedad horrible en la que la piel se desprende en láminas como si estuviera escaldada.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

reversible tras la interrupción del tratamiento (v. capítulo 57, tabla 57.1). Se debe a la inhibición de la biosíntesis de los prostanoides (PGE_2, PGI_2 y prostaciclina) implicados en el mantenimiento de la hemodinámica renal y, específicamente, en la vasodilatación compensadora mediada por PGE_2 en respuesta a la acción de la noradrenalina o la angiotensina II (v. capítulo 29). Los neonatos y los ancianos presentan un riesgo particularmente alto, al igual que los sujetos afectados por cardiopatías, hepatopatías o nefropatías, o bien con una reducción del volumen sanguíneo circulante.

El consumo crónico de AINE, en especial el «consumo abusivo» de AINE,[4] puede provocar una nefropatía por analgésicos caracterizada por nefritis crónica y necrosis papilar renal (capítulo 29). La **fenacetina,** actualmente retirada, ha sido el principal culpable; el paracetamol, uno de sus principales metabolitos, presenta una menor toxicidad. La administración regular de dosis prescritas de AINE comporta un riesgo renal menor que el consumo prolongado de dosis altas de analgésicos sin receta en un contexto social (p. ej., los trabajadores suizos de fábricas de relojes que se repartían analgésicos como si fueran dulces o cigarrillos).

Efectos adversos cardiovasculares

Aunque el efecto antiagregante beneficioso del ácido acetilsalicílico está ampliamente reconocido (v. más adelante), otros AINE suelen carecer de esta acción y generan distintos efectos cardiovasculares adversos. Además de oponerse a los efectos de algunos antihipertensivos, los AINE elevan por sí mismos la presión arterial en pacientes que no los toman y, por lo tanto, predisponen a padecer complicaciones cardiovasculares, como accidente cerebrovascular e infarto de miocardio.

▼ Esto se planteó por primera vez durante el estudio del inhibidor de la COX-2 rofecoxib. La incertidumbre sobre el riesgo cardiovascular que suponía este fármaco durante los ensayos clínicos llevó a la inclusión en su prospecto de una «etiqueta de advertencia» en 2002, pero los resultados de un estudio posterior a más largo plazo, diseñado para evaluar la actividad antineoplásica del rofecoxib, mostraron que el riesgo de episodios cardiovasculares aumentaba significativamente tras 18 meses de tratamiento. Como consecuencia, el fármaco se dejó de fabricar en 2004.

Con la excepción del ácido acetilsalicílico en dosis bajas, los efectos adversos cardiovasculares, particularmente después del uso prolongado (meses-años) o en pacientes con riesgo cardiovascular previo, pueden ser comunes a todos los AINE. Algunos (p. ej., **naproxeno**) parecen tolerarse mejor que otros (v. Ray et al., 2009).

Las causas de los efectos cardiovasculares no están claras y resultan controvertidas. La inhibición de la COX-2 en el riñón puede estar implicada, ya que las prostaglandinas son importantes en el control de la función renal, incluyendo la regulación en células de la *mácula densa* de la liberación de renina y, por tanto, de la presión arterial. El efecto hipertensor depende de la dosis y del tiempo, y rara vez se manifiesta tras administraciones a corto plazo.

Otros efectos adversos

Aproximadamente un 5% de los pacientes tratados con AINE pueden presentar asma sensible a ácido acetilsalicílico. Se ignora cuál es el mecanismo subyacente, aunque parece implicar la inhibición de la COX (v. capítulo 28); la presencia de una infección vírica preexistente y sensibilizante puede ser el factor responsable. El ácido acetilsalicílico es el principal agente causal, aunque hay una reacción cruzada con los demás AINE excepto, posiblemente, los inhibidores de la COX-2 (v. capítulo 28). Otros efectos adversos mucho menos frecuentes de los AINE incluyen efectos sobre el SNC, alteraciones de la médula ósea y trastornos hepáticos, siendo estos últimos más frecuentes si ya hay insuficiencia renal.[5] La sobredosis de paracetamol puede producir insuficiencia hepática. Todos los AINE (salvo los inhibidores de la COX-2) impiden la agregación plaquetaria y, por tanto, son prohemorrágicos. De nuevo, el ácido acetilsalicílico es el más problemático en este sentido.

Efectos adversos generales de los inhibidores de la ciclooxigenasa

Los efectos adversos, que se originan principalmente por la inhibición de la isoforma constitutiva COX-1 y de sus labores de mantenimiento son frecuentes, particularmente en ancianos; entre ellos se cuentan:

- *Dispepsia, náuseas, vómitos y otros efectos gastrointestinales*. Se puede producir lesión gástrica e intestinal en consumidores crónicos, con riesgo de hemorragia, ulceración y perforación, que puede ser potencialmente mortal. La causa es la supresión de las prostaglandinas gastroprotectoras en la mucosa gástrica.
- *Reacciones cutáneas.* Mecanismo desconocido.
- *Insuficiencia renal reversible.* Se ve principalmente en pacientes con deterioro de la función renal cuando se inhibe la vasodilatación compensadora mediada por la prostaglandina I_2/E_2.
- *Efectos cardiovasculares adversos.* Se pueden producir con muchos AINE y coxibs y se pueden relacionar con la inhibición de la COX-2 en la mácula densa o en otro lugar, lo que produce hipertensión.
- *«Nefropatía asociada a analgésicos».* Se puede producir después de regímenes terapéuticos a dosis elevadas y durante períodos prolongados de AINE y con frecuencia es irreversible.
- *Trastornos hepáticos, mielodepresión.* Relativamente infrecuentes.
- *Broncoespasmo*. Se ve en asmáticos «sensibles a ácido acetilsalicílico». No se produce con los coxibs.

ALGUNOS AINE Y COXIBS IMPORTANTES

La tabla 26.1 muestra AINE de uso habitual y sus usos clínicos se resumen en el cuadro clínico. A continuación analizaremos más en detalle algunos de los fármacos más significativos.

ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

El ácido acetilsalicílico fue uno de los primeros fármacos que se sintetizaron, y sigue siendo uno de los que se consumen con más frecuencia en todo el mundo.[6] Es un ingrediente frecuente de muchos medicamentos patentados que se adquieren sin receta. El fármaco en sí es relativamente insoluble, aunque sus sales de sodio y calcio se disuelven fácilmente en soluciones acuosas.

Aunque inicialmente se pensó que el ácido acetilsalicílico era uno de los caballos de batalla más antiguos en el ámbito de aplicación de los antiinflamatorios, actualmente se utiliza poco con esta finalidad, al haber sido reemplazado por otros AINE

[4] Así llamado debido al fácil acceso a AINE, a menudo en combinación con otras sustancias como la cafeína, que pueden adquirirse sin receta médica que ha favorecido su consumo, frecuentemente en cantidades asombrosas, contra cualquier enfermedad imaginable. En Suiza, los trabajadores de las fábricas de relojes tomaban analgésicos con la misma facilidad que consumían golosinas o cigarrillos.

[5] Un extraño efecto secundario del AINE diclofenaco salió a la luz cuando un grupo de investigadores estudió la curiosa disminución de la población de varias especies de buitres en la India. El ganado muerto constituye una proporción considerable de la dieta de estas aves y algunos animales se habían tratado con diclofenaco por motivos veterinarios. Aparentemente, las cantidades residuales del fármaco en las carcasas presentaron una enorme toxicidad en esta especie.

[6] En realidad, muchos no lo consideran un fármaco. Numerosos estudios sobre agregación plaquetaria han fracasado porque los voluntarios participantes no declaraban su consumo de ácido acetilsalicílico.

Aplicaciones clínicas de los AINE

Los AINE se utilizan mucho aunque producen efectos adversos graves (especialmente efectos digestivos, renales, pulmonares y cardiovasculares relacionados con sus principales acciones farmacológicas, además de efectos idiosincrásicos). Los pacientes ancianos y los que tienen enfermedades previas tienen un riesgo elevado. Sus principales usos clínicos son:

- *Antitrombóticos:* por ejemplo, **ácido acetilsalicílico** (capítulo 24) en pacientes con riesgo elevado de trombosis arterial (p. ej., después de un infarto de miocardio). (Otros AINE que producen una inhibición menos profunda que el **ácido acetilsalicílico** sobre la síntesis de tromboxano por las plaquetas *aumentan* el riesgo de trombosis; se deben evitar, en la medida de lo posible, en personas de riesgo elevado.)
- *Analgésicos* (p. ej., en cefalea, dismenorrea, dorsalgia, metástasis óseas, dolor postoperatorio):
  - Uso a corto plazo: por ejemplo el **ácido acetilsalicílico,** el **paracetamol,** y el **ibuprofeno.**
  - Dolor crónico: fármacos más potentes y de acción más prolongada (p. ej., **naproxeno** y **piroxicam**), con frecuencia combinados con un opioide de potencia baja (p. ej., **codeína;** capítulo 42).
  - Para reducir la necesidad de analgésicos narcóticos (en ocasiones, el AINE **ketorolaco** se administra postoperatoriamente con esta finalidad).
- *Antiinflamatorios:* por ejemplo el **ibuprofeno** y el **naproxeno** para el alivio sintomático en artritis reumatoide, gota y trastornos de tejidos blandos.
- *Antipiréticos:* **paracetamol.**

mejor tolerados. En la actualidad, aparte de su uso generalizado como fármaco sin receta, se utiliza en la práctica clínica principalmente como agente cardiovascular debido a su capacidad de producir una inhibición prolongada de la COX-1 plaquetaria y, por lo tanto, de reducir la agregación (v. capítulo 24).

▼Aunque la inhibición de la función plaquetaria es una característica de la mayoría de los AINE, el efecto del ácido acetilsalicílico es más prolongado. Ello se debe a que acetila irreversiblemente las enzimas COX y, aunque estas proteínas se pueden sustituir en la mayor parte de las células, las plaquetas, carentes de núcleo, no son capaces de realizar la síntesis proteica *de novo* y permanecen inactivadas durante todo su ciclo vital (aproximadamente 10 días). Como todos los días se reemplaza una proporción de las plaquetas desde la médula ósea, esta inhibición desaparece gradualmente, aunque una dosis diaria baja (p. ej., 75 mg/día) es suficiente para deprimir la función plaquetaria hasta niveles que benefician a los pacientes con riesgo de infarto de miocardio u otros problemas cardiovasculares (capítulo 24). La opinión de que incluso los pacientes sin riesgo se beneficiarían de tomar el fármaco profilácticamente (prevención primaria) fue rebatida por un metaanálisis (Baigent et al., 2009), que indica que, en la población normal, el riesgo de hemorragia digestiva supera a la acción protectora. En casos con antecedentes de episodios cardiovasculares, el uso de ácido acetilsalicílico para prevenir la recurrencia (prevención secundaria) parece incuestionable.

También se ha propuesto el ácido acetilsalicílico para prevenir otras enfermedades, como:

- Cáncer de colon y recto: el ácido acetilsalicílico (y algunos inhibidores de la COX-2) reducen ciertos tipos de cáncer colorrectal y otras neoplasias, aunque siempre se ha de evaluar el riesgo digestivo (Schror, 2011).
- Enfermedad de Alzheimer (capítulo 40): los datos epidemiológicos indicaban que el ácido acetilsalicílico podía ser beneficioso, aunque, hasta la fecha, los resultados de estudios clínicos han sido decepcionantes (v. Heneka et al., 2011).
- Diarrea inducida por radiación.

Aspectos farmacocinéticos

El ácido acetilsalicílico, como ácido débil, se encuentra protonado en el ambiente ácido del estómago, lo que facilita su absorción a través de la mucosa. Sin embargo, la mayor parte se absorbe en el íleon, debido a la extensa superficie de sus microvellosidades.

▼El ácido acetilsalicílico se hidroliza con rapidez (en 30 min) por acción de esterasas en el plasma y los tejidos, en particular en el hígado, para transformarse en *salicilato,* el cual tiene acciones antiinflamatorias por sí mismo (de hecho, es el compuesto antiinflamatorio a partir del cual se sintetizó el ácido acetilsalicílico); no se conoce bien el mecanismo de base, aunque puede depender de la inhibición del sistema NF-κB y, solo secundariamente, de la inhibición de la COX. En la actualidad no se utiliza ya el salicilato oral en el tratamiento de la inflamación, aunque continúa formando parte de algunas preparaciones tópicas. Aproximadamente el 25% del salicilato se oxida; una parte se conjuga para convertirse en glucurónido o sulfato, antes de ser excretado, y el 25% se excreta sin sufrir modificación alguna; la tasa de excreción es más elevada en la orina alcalina (v. capítulo 8).

La semivida plasmática del ácido acetilsalicílico dependerá de la dosis administrada, aunque la duración de la acción no presenta una relación directa con la semivida plasmática, debido a la naturaleza de la reacción a través de la cual inhibe la actividad de la COX.

Ácido acetilsalicílico

El **ácido acetilsalicílico** es el fármaco antiinflamatorio no esteroideo más antiguo. Actúa mediante la inactivación irreversible de la COX-1 y la COX-2.

- Además de sus acciones antiinflamatorias, el **ácido acetilsalicílico** inhibe la agregación plaquetaria y su principal aplicación clínica en la actualidad es el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.
- Se administra por vía oral y se absorbe rápidamente; el 75% se metaboliza en el hígado.
- La eliminación sigue una cinética de primer orden con dosis bajas (semivida de 4 h) y una cinética de saturación con dosis altas (semivida por encima de 15 h).
- Efectos adversos:
  - Dosis terapéuticas: es frecuente una cierta hemorragia gástrica (generalmente leve y asintomática).
  - Dosis altas: mareos, acúfenos y sordera («salicilismo»); puede producirse alcalosis respiratoria compensada.
  - Dosis tóxicas (p. ej., por intoxicación voluntaria): acidosis respiratoria no compensada con acidosis metabólica, especialmente en niños.
  - El ácido acetilsalicílico se ha relacionado con una encefalitis posvírica (síndrome de Reye) en niños.
  - Si se administra simultáneamente con warfarina, el ácido acetilsalicílico provoca un aumento, potencialmente peligroso, del riesgo de hemorragia.

Efectos adversos

Los salicilatos (p. ej., el ácido acetilsalicílico, el **diflunisal** y la **sulfasalacina**) pueden producir efectos tóxicos tanto locales como sistémicos. El ácido acetilsalicílico comparte la mayor parte de los efectos adversos generales de los AINE que se han enumerado anteriormente. Por otra parte, existen ciertos efectos adversos específicos del ácido acetilsalicílico y otros salicilatos. El síndrome de Reye, una enfermedad infantil infrecuente que se distingue por encefalopatía hepática seguida de un proceso vírico agudo, presenta una mortalidad del 20-40%. La incidencia de este síndrome ha registrado una notable disminución a partir de la retirada del ácido acetilsalicílico para uso en la población pediátrica. El *salicilismo,* caracterizado pos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

acúfenos, vértigo, pérdida de audición y, en ocasiones, náuseas y vómitos, se produce por sobredosis de cualquier salicilato.

▼ La intoxicación por salicilatos (urgencia médica que ocurre principalmente en niños y en intentos de suicidio) produce importantes alteraciones en el equilibrio acidobásico y en el equilibrio electrolítico. Estos compuestos desacoplan la fosforilación oxidativa (fundamentalmente en el músculo esquelético), lo que aumenta el consumo de oxígeno y, por tanto, la producción de dióxido de carbono. Ello estimula la ventilación, a lo que se suma una acción directa de los salicilatos sobre el centro respiratorio. La hiperventilación resultante provoca alcalosis respiratoria, que, habitualmente, se compensa mediante mecanismos renales basados en una mayor eliminación de bicarbonato. Dosis más altas provocan una depresión del centro respiratorio y se exhala menos CO_2, que, por tanto, aumenta en la sangre. Puesto que ello se añade a la disminución del bicarbonato plasmático, se puede producir una acidosis respiratoria descompensada. El cuadro se complicar con una acidosis metabólica, consecuencia de la acumulación de metabolitos de los ácidos pirúvico, láctico y acetoacético (consecuencia indirecta de la fosforilación oxidativa desacoplada). Es probable también el desarrollo de hipertermia secundaria al aumento del metabolismo, y la deshidratación puede suceder a los vómitos frecuentes. En el SNC, la estimulación inicial que produce va seguida, en último término, de coma y depresión respiratoria. Pueden producirse hemorragias, debidas fundamentalmente a la disminución de la agregación plaquetaria.

Interacciones farmacológicas

El ácido acetilsalicílico produce un aumento potencialmente peligroso del efecto de la warfarina, debido, en parte, a que la desplaza de los sitios de unión de las proteínas plasmáticas (capítulo 56) y, en parte, a que su efecto sobre las plaquetas interfiere en la hemostasia (v. capítulo 24). El ácido acetilsalicílico también antagoniza el efecto de algunos antihipertensivos y de uricosúricos, como el probenecid y la sulfinpirazona. Dado que las dosis bajas de ácido acetilsalicílico pueden, por sí mismas, reducir la excreción de uratos (capítulo 29), este fármaco no debe utilizarse en la gota.

PARACETAMOL

El paracetamol (conocido como acetaminofén en EE. UU.) es uno de los analgésicos-antipiréticos no opioides más utilizado y forma parte de numerosos preparados farmacéuticos disponibles sin receta médica. En cierto sentido, este fármaco constituye una excepción: aunque presenta una excelente actividad analgésica y antipirética, que puede atribuirse a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas en el SNC, su actividad antiinflamatoria es muy débil y no comparte los efectos secundarios gastrointestinales ni plaquetarios de los restantes AINE. Por este motivo, en algunas ocasiones no se incluye en este grupo.

▼ Una posible solución a este singular rompecabezas surgió con el descubrimiento de una tercera isoforma de la COX, la COX-3 (aparecida como consecuencia del corte y empalme alternativo de la COX-1), que predomina en el SNC de algunas especies. El paracetamol y otros fármacos con propiedades semejantes (p. ej., **antipirina** y **dipirona**) son inhibidores selectivos de esta enzima (Chandrasekharan et al., 2002). No obstante, se han propuesto otras explicaciones basadas en la consideración del entorno redox local en el SNC o en el efecto de los metabolitos del paracetamol sobre los canales TRP (v. lista de lecturas y capítulo 42).

Aspectos farmacocinéticos

El paracetamol se absorbe bien cuando se administra por vía oral, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas en 30-60 min. La semivida plasmática del paracetamol con dosis terapéuticas es de 2-4 h, aunque en dosis tóxicas puede extenderse a 4-8 h. Este fármaco se inactiva en el hígado y se conjuga para producir glucurónido o sulfato.

Efectos adversos

Con dosis terapéuticas, los efectos secundarios son pocos e infrecuentes, aunque algunas veces aparecen reacciones alérgicas cutáneas. Es posible que la ingestión regular de dosis elevadas durante un período prolongado aumente el riesgo de lesión renal.

Las dosis tóxicas (10-15 g) provocan hepatotoxicidad potencialmente mortal. Estos efectos tóxicos aparecen cuando las reacciones normales de conjugación se saturan y el fármaco es metabolizado por oxidasas de función mixta. El metabolito tóxico resultante, *N*-acetil-*p*-benzoquinona imina, normalmente se inactiva por conjugación con glutatión, aunque cuando este se agota, el metabolito tóxico se acumula en el hígado y los túbulos renales, provocando necrosis.

▼ Los síntomas iniciales de la intoxicación aguda por paracetamol consisten en náuseas y vómitos, siendo la hepatotoxicidad una manifestación retardada que surge entre 24 y 48 h más tarde. En el capítulo 57 se ofrecen más detalles de los efectos tóxicos. Si el paciente acude a un centro médico lo suficientemente pronto tras la ingestión, se puede prevenir la lesión hepática administrando sustancias que aumenten la formación de glutatión en el hígado (**acetilcisteína** por vía intravenosa o **metionina** por vía oral). Si han transcurrido más de 12 h desde la ingestión de una dosis alta, es menos probable que funcionen los antídotos, los cuales, a su vez, pueden provocar efectos adversos (náuseas, reacciones alérgicas). Por desgracia, el consumo de una dosis elevada de paracetamol constituye un método frecuente de suicidio.

Paracetamol

El **paracetamol** es un fármaco de uso habitual, disponible para la venta sin receta. Presenta acciones analgésicas y antipiréticas potentes, pero unos efectos antiinflamatorios más débiles que otros AINE. Su acción inhibidora de la COX parece ser específica de la enzima del SNC.

- Se administra por vía oral y se metaboliza en el hígado (semivida de 2-4 h).
- Las dosis tóxicas provocan náuseas y vómitos, y después, tras 24-48 h, una lesión hepática potencialmente mortal por saturación de las enzimas de conjugación, lo que hace que el fármaco se metabolice por acción de oxidasas de función mixta a *N*-acetil-*p*-benzoquinona imina. Este metabolito, si no es inactivado por conjugación con glutatión, reacciona con proteínas celulares y destruye la célula.
- Los fármacos que aumentan el glutatión (**acetilcisteína** por vía intravenosa o **metionina** por vía oral) pueden prevenir la lesión hepática si se administran precozmente.

COXIBS

En la actualidad existen tres coxibs de uso clínico en el Reino Unido; otros se comercializan en otros países. Varios fármacos pertenecientes a este grupo se han retirado del mercado tras reclamaciones por sus efectos adversos, cardiovasculares y de otros tipos. Generalmente, los coxibs se recetan a pacientes en los que el tratamiento con AINE convencionales supone riesgo alto de efectos adversos digestivos graves. Aun así, podrían aparecer alteraciones gastrointestinales asociadas a estos compuestos, posiblemente debido a la implicación de la COX-2 en la cicatrización de úlceras preexistentes, por lo que su inhibición podría retrasar la recuperación de lesiones anteriores. Como para cualquier AINE, el riesgo cardiovascular ha de evaluarse antes del tratamiento a largo plazo.

Celecoxib y etoricoxib

En el Reino Unido se ha aprobado la utilización del celecoxib y el **etoricoxib** para el alivio sintomático de la artrosis, la artritis reumatoide y otros trastornos.

▼ Ambos compuestos se administran por vía oral y presentan unas características farmacocinéticas semejantes; se absorben bien, alcanzando sus concentraciones plasmáticas máximas en 1-3 h. Se metabolizan principalmente en el hígado (>99%) y su unión a proteínas plasmáticas es alta (>90%).

Algunos efectos adversos frecuentes son: cefalea, mareos, exantemas cutáneos y edema periférico causado por retención de líquidos. Debido al posible papel de la COX-2 en la resolución de úlceras, se debe evitar la administración de este fármaco, cuando sea posible, a sujetos con antecedentes de enfermedad ulcerosa.

Parecoxib

El **parecoxib** es un profármaco del **valdecoxib.** Este último se ha retirado del mercado, mientras que aquel se utiliza en el tratamiento a corto plazo del dolor postoperatorio. Se administra mediante una inyección intravenosa o intramuscular y se convierte con rapidez, y casi en su totalidad (>95%), en el producto activo valdecoxib por hidrólisis enzimática en el hígado.

▼ Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en unos 30-60 min, dependiendo de cuál haya sido la vía de administración. La unión a proteínas plasmáticas es alta. El metabolito activo, el valdecoxib, se convierte en el hígado en diversos metabolitos inactivos; su semivida plasmática se acerca a 8 h. El valdecoxib se ha relacionado con reacciones cutáneas, algunas graves, por lo que es preciso someter a los pacientes a una vigilancia estrecha. De igual modo, se debe administrar con cautela a sujetos con alteraciones de la función renal, ya que este fármaco se ha asociado a insuficiencia renal. La anemia postoperatoria constituye otro posible efecto secundario.

FÁRMACOS ANTIRREUMÁTICOS

La artritis reumatoide es una de las enfermedades inflamatorias crónicas más frecuentes en los países desarrollados y una causa habitual de discapacidad. Las articulaciones afectadas presentan inflamación, dolor, deformación e inmovilidad. Es posible que uno de cada tres pacientes con artritis reumatoide llegue a padecer discapacidad grave. La enfermedad también conlleva trastornos cardiovasculares y otras manifestaciones sistémicas, así como aumento del riesgo de mortalidad. Los cambios degenerativos articulares, que obedecen a una reacción autoinmunitaria, comprenden inflamación, proliferación de la membrana sinovial, y erosión del hueso y el cartílago. Las principales citocinas inflamatorias, IL-1 y TNF-α, tienen una función esencial en la patogenia (capítulo 17). La patogenia de la artritis reumatoide y la acción de los fármacos terapéuticos se resumen esquemáticamente en la figura 26.4.

Los fármacos más utilizados como tratamiento inicial son los «fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad» (FARME, sobre todo el **metotrexato**) y los AINE. A diferencia de los AINE, que solo alivian los síntomas, los FARME detienen o revierten la enfermedad subyacente. Aunque

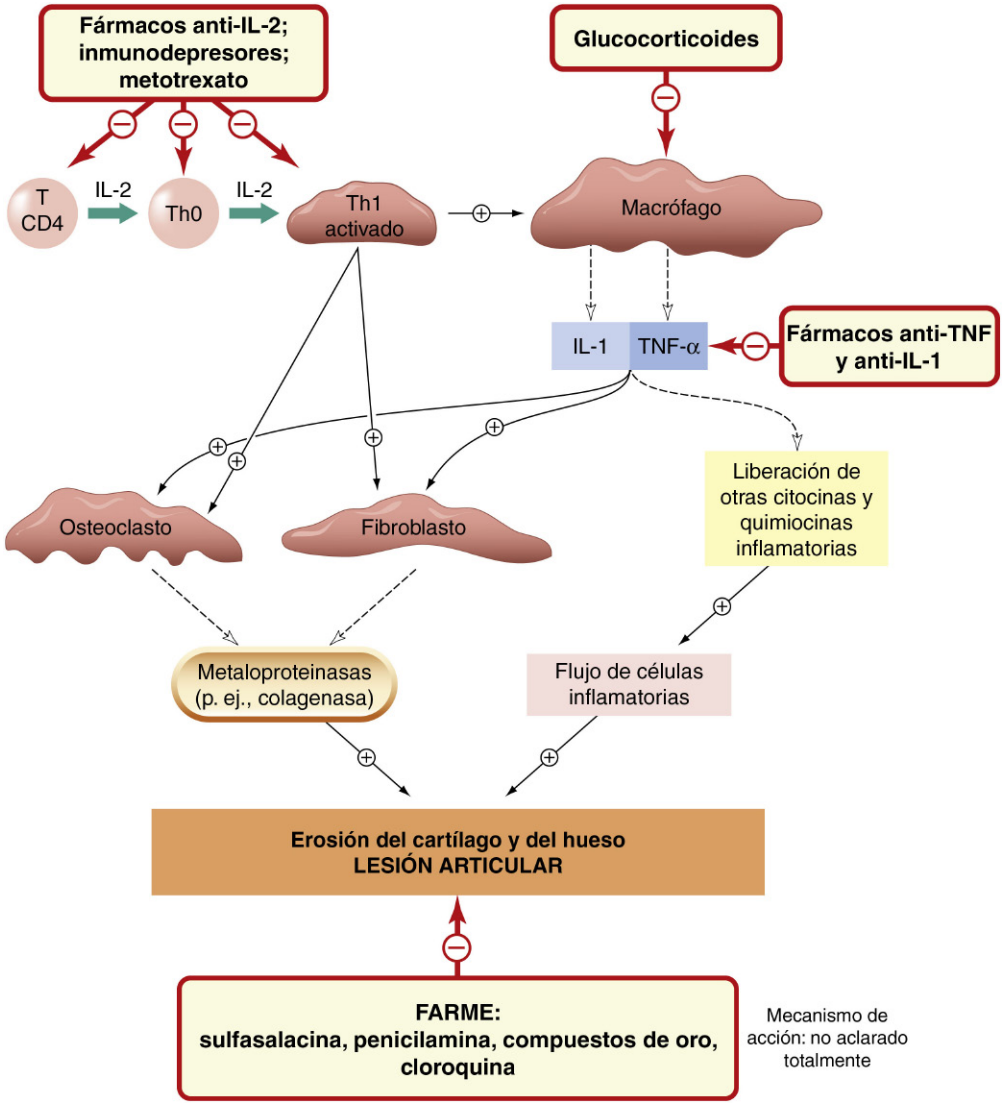


Fig. 26.4 **Diagrama esquemático de las células y mediadores implicados en la patogenia de la lesión articular reumatoidea, que indica la acción de los fármacos antirreumáticos.** FARME, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad. Para detalles sobre los receptores anti-TNF, IL-1 e IL-2, véanse el capítulo 6 y la tabla 26.3.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 26.2 Comparación de algunos fármacos «modificadores de la enfermedad» e inmunodepresores utilizados para el tratamiento de las artritis

Tipo	Fármaco	Indicación	Gravedad	Observaciones
Compuestos de oro	Aurotiomalato sódico	AR	–	Numerosos efectos secundarios. Latencia de acción prolongada
Antipalúdicos	Cloroquina	AR, LES	Moderada	Útil cuando otros tratamientos fracasan
	Sulfato de hidroxicloroquina	AR, LES	Moderada	También útil en algunos trastornos cutáneos
Inmunomoduladores	Metotrexato	AR, PS, ARJ	Moderada a grave	Fármaco de «primera elección». También se utiliza para el tratamiento de la enfermedad de Crohn y el cáncer. A menudo se utiliza combinado con otros fármacos
	Azatioprina	AR, EII	–	Se utiliza cuando no son eficaces otros tratamientos. También se utiliza para evitar el rechazo del trasplante, EII y eccema
	Ciclosporina	AR, DA, AP	Grave	Se utiliza cuando no son eficaces otros tratamientos, en algunas enfermedades cutáneas y para evitar el rechazo del trasplante
	Ciclofosfamida	AR	Grave	Se utiliza cuando no son eficaces otros tratamientos
	Leflunomida	AR, AP	Moderada a grave	También se usa en la artritis psoriásica
AINE	Sulfasalacina	AR, AP, ARJ	–	Fármaco de «primera elección». También se usa en la colitis ulcerosa
Metabolito de penicilina	Penicilamina	AR	Grave	Numerosos efectos secundarios. Latencia de acción prolongada

AINE, antiinflamatorio no esteroideo; AP, artritis psoriásica; AR, artritis reumatoide; ARJ, artritis reumatoide juvenil; DA, dermatitis atópica; EII, enfermedad intestinal inflamatoria; LES, lupus eritematoso sistémico; PS, psoriasis.
Datos tomados de varias fuentes, incluido el British National Formulary, 2013.

tales supuestos pueden parecer optimistas, estos fármacos son útiles en el tratamiento de algunos grupos concretos de pacientes. Rau (2005) ha propuesto su uso continuo incluso cuando estén disponibles los nuevos anticitocínicos (v. más adelante). También se emplean algunos inmunodepresores (p. ej., **azatioprina, ciclosporina**) y glucocorticoides (tratados en los capítulos 3 y 33).

Davies y Matteson (2012) han revisado la clasificación y los tratamientos de esta molesta enfermedad, a menudo incapacitante.

FÁRMACOS ANTIRREUMÁTICOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD

El término «FARME» es un concepto que se puede hacer extensivo a una variedad de fármacos con diferentes estructuras químicas y mecanismos de acción. En esta categoría se incluyen el **metotrexato**, la **sulfasalacina**, los **compuestos de oro,** la **penicilamina,** la **cloroquina** y otros antipalúdicos (tabla 26.2) y varios inmunodepresores.

▼ La acción antirreumática de casi todos estos compuestos fue descubierta por una mezcla de casualidad e intuición clínica. Cuando se presentaron estos fármacos, no se sabía nada acerca de sus mecanismos de acción en estas enfermedades, y décadas de experimentos *in vitro* han proporcionado más desconcierto que conocimiento de dichos mecanismos. En general, los FARME mejoran la sintomatología y pueden reducir la intensidad de la enfermedad en la artritis reumatoide, medida por el descenso del número de articulaciones inflamadas y dolorosas, la puntuación del dolor, la puntuación de discapacidad, el aspecto en la radiología y la concentración sérica de las proteínas de fase aguda y del *factor reumatoide* (un anticuerpo inmunoglobulina IgM frente a una IgG del paciente).

Con frecuencia los FARME se han considerado *fármacos de segunda línea,* lo que implica que únicamente se administran ante el fracaso de otros tratamientos (como AINE). No obstante, el tratamiento con FARME se puede instaurar en la actualidad tan pronto como se haya elaborado un diagnóstico definitivo. Por lo general, la aparición de sus efectos clínicos es lenta (meses) por lo que se añade una «cobertura» con AINE durante este período de latencia. Si el tratamiento es satisfactorio (y la tasa de éxito es variable), la terapia simultánea con AINE (o glucocorticoides) se reduce. Algunos FARME (p. ej., metotrexato) forman parte del tratamiento de otras enfermedades inflamatorias crónicas, mientras que otros (p. ej., penicilamina) no parecen ejercer una acción antiinflamatoria general. Bondeson (1997) y Cutolo (2002) han revisado algunos posibles mecanismos de acción de los FARME.

METOTREXATO

El metotrexato es un antagonista del ácido fólico con actividad citotóxica e inmunodepresora (capítulo 56). Es un fármaco antirreumático eficaz y fiable y, a menudo, constituye el medicamento de primera opción. Su acción comienza más rápidamente que la de otros FARME, aunque es preciso vigilar estrechamente al paciente ya que hay posibilidad de que aparezcan discrasias sanguíneas (algunas de ellas son mortales) y cirrosis hepática. Sin embargo, es superior a la mayor parte de los otros FARME en cuanto a eficacia y tolerabilidad, y muchas veces se administra combinado con los fármacos anticitocínicos.

Su mecanismo de acción no se correlaciona con su efecto sobre el ácido fólico (que suele administrarse simultáneamente para evitar la discrasia sanguínea), aunque es posible que se vincule con su capacidad de bloqueo de la captación de adenosina (v. capítulo 16 y Chan y Cronstein, 2010).

SULFASALACINA

La sulfasalacina, otro FARME de primera elección habitual en el Reino Unido, produce la remisión de la artritis reumatoide activa. También se utiliza en la enfermedad inflamatoria intestinal

crónica (v. capítulo 30). Quizá actúe eliminando radicales libres de superóxido producidos por los neutrófilos. Es una combinación de una sulfamida (sulfapiridina) con un salicilato. Se divide en sus componentes por la acción de bacterias en el colon, siendo el ácido 5-aminosalicílico la molécula activa putativa. Se absorbe poco después de su administración por vía oral.

▼El fármaco suele ser bien tolerado; los efectos adversos más frecuentes son alteraciones digestivas, malestar y cefalea. Puede producir reacciones cutáneas y leucopenia, pero se corrigen al interrumpir la administración del fármaco. A veces se ve afectada la absorción del ácido fólico, si bien esto puede solucionarse administrando suplementos del mismo. También se ha descrito un descenso reversible del recuento espermático. Como ocurre con otras sulfamidas, en algunos pacientes aparecen discrasias sanguíneas y reacciones de tipo anafiláctico, por lo pueden ser necesarios controles hematológicos.

PENICILAMINA

La penicilamina es la *dimetilcisteína;* representa una de las sustancias producidas por hidrólisis de la penicilina y aparece en la orina tras el tratamiento con este fármaco. El D-isómero forma parte del tratamiento de la enfermedad reumatoide. Alrededor del 75% de los pacientes afectados por artritis reumatoide responde a la penicilamina. En este grupo, los efectos se observan al cabo de varias semanas y no alcanzan un valor máximo hasta varios meses después. Se piensa que la penicilamina modifica la enfermedad reumatoide, en parte, porque reduce la generación de IL-1, y en parte porque que evita la maduración del colágeno sintetizado recientemente. Sin embargo, el mecanismo de acción sigue siendo un tema de conjetura. El fármaco posee un grupo tiol muy reactivo, además de propiedades quelantes de metales, las cuales se aprovechan en el tratamiento de la *enfermedad de Wilson* (una acumulación patológica de cobre que provoca neurodegeneración y hepatopatía) y la intoxicación con metales pesados.

▼La penicilamina se administra por vía oral y solo la mitad de la dosis es absorbida. Alcanza la máxima concentración en plasma al cabo de 1 o 2 h y se excreta en la orina. La dosis comienza siendo baja y se va aumentando gradualmente para evitar los efectos adversos, que aparecen aproximadamente en el 40% de los pacientes; puede ser necesario interrumpir el tratamiento. El exantema y la estomatitis son los efectos adversos más frecuentes, aunque pueden desaparecer si se reduce la dosis. También se observan anorexia, fiebre, náuseas y vómitos, así como alteraciones del gusto (esto último relacionado con la quelación del cinc), pero con frecuencia desaparecen en un tratamiento continuado. La proteinuria aparece en el 20% de los pacientes y se debe controlar. También es necesario el control hematológico desde el inicio del tratamiento. En caso de trombocitopenia puede ser necesario reducir la dosis. La leucopenia o la anemia aplásica constituyen indicaciones absolutas para interrumpir el tratamiento, al igual que las enfermedades autoinmunitarias (p. ej., tiroiditis, miastenia gravis). Dado que la penicilamina es un quelante de metales, no se debe administrar con compuestos de oro.

COMPUESTOS DE ORO

El oro se administra como complejo orgánico en forma de **aurotiomalato sódico.** El efecto antiinflamatorio se desarrolla lentamente a lo largo de 3 o 4 meses. El dolor y la inflamación articular ceden, y la progresión de las lesiones óseas y articulares disminuye. No se conoce bien cuál es el mecanismo de acción. El aurotiomalato sódico se administra por vía intramuscular profunda. Los complejos de oro se concentran gradualmente en los tejidos, no solo en las células sinoviales articulares, sino también en las células hepáticas, los túbulos renales, la corteza suprarrenal y los macrófagos de todo el organismo. Los complejos permanecen en los tejidos durante algún tiempo después de interrumpir el tratamiento. La excreción es principalmente renal, aunque parte se excreta por el tubo digestivo. La semivida es de 7 días al principio, pero aumenta a lo largo del tratamiento; por ello, el fármaco se administra inicialmente a intervalos semanales, y después mensuales.

▼Los efectos adversos del aurotiomalato, observados en casi un tercio de los pacientes tratados, son graves en 1 de cada 10 casos. Los más importantes son erupciones cutáneas (potencialmente graves), úlceras bucales, síntomas seudogripales inespecíficos, proteinuria, trombocitopenia y discrasias sanguíneas. En ocasiones se registran reacciones anafilácticas. Si se interrumpe el tratamiento cuando comienza la sintomatología, la incidencia de efectos graves es relativamente baja.

ANTIPALÚDICOS

La **hidroxicloroquina** y la cloroquina son fármacos 4-aminoquinolínicos que se utilizan principalmente en la prevención y el tratamiento del paludismo (capítulo 54), aunque también se utilizan como FARME. Por lo general, la cloroquina se reserva para pacientes en los que han fracasado otros tratamientos. De igual modo, se administran a sujetos aquejados de lupus eritematoso, aunque están contraindicados en aquellos con artropatía psoriásica, dado que provocan un empeoramiento de las lesiones cutáneas. Asimismo, el antipalúdico relacionado **mepacrina** se utiliza en algunas ocasiones como tratamiento del lupus discoide. Los efectos antirreumáticos no aparecen hasta que ha transcurrido 1 mes o más desde la instauración del tratamiento, y aproximadamente responden la mitad de los pacientes tratados. La administración, los aspectos farmacocinéticos y los efectos adversos de la cloroquina se abordan en el capítulo 54; el control de la toxicidad ocular reviste un interés especial.

INMUNODEPRESORES

▼Los inmunodepresores se utilizan en el tratamiento de los trastornos autoinmunitarios y en la prevención y/o el tratamiento del rechazo de órganos trasplantados. Al alterar las respuestas inmunitarias, estos fármacos pueden ocasionar una disminución de la respuesta frente a infecciones y facilitar la aparición de linajes celulares malignos. Sin embargo, la relación existente entre estos efectos adversos y la capacidad de prevenir el rechazo del injerto difiere entre los diversos fármacos. El cuadro clínico resume la aplicación clínica de los inmunodepresores.

La mayor parte de estos fármacos actúa en la fase de inducción de la respuesta inmunitaria reduciendo la proliferación de los linfocitos (v. capítulo 6), mientras que otros inhiben determinados aspectos de la fase efectora. A grandes rasgos, se pueden dividir en:

- Fármacos que inhiben la síntesis o la acción de la IL-2 (como **ciclosporina, tacrolimús**).
- Fármacos que inhiben la expresión de los genes de citocinas (p. ej., glucocorticoides).
- Fármacos que inhiben la síntesis de purinas o pirimidinas (p. ej., azatioprina, **micofenolato de mofetilo**).

CICLOSPORINA

La ciclosporina es un compuesto que se identificó por vez primera en un hongo. Es un péptido cíclico de 11 residuos aminoacídicos (entre ellos algunos que no aparecen en los animales) y muestra una potente actividad inmunodepresora, pero en sí mismo carece de actividad en la reacción inflamatoria aguda. Su actividad inusual, la cual no implica acciones citotóxicas, a diferencia de la mayoría de los primeros inmunodepresores, se descubrió en 1972 y fue un factor clave para el desarrollo de la cirugía del trasplante (para una revisión detallada, v. Borel et al., 1996). El fármaco ejerce numerosas acciones, aunque las más relevantes para la inmunodepresión son las siguientes:

- Reducción de la proliferación clonal de los linfocitos T, fundamentalmente mediante la inhibición de la síntesis de IL-2 y posiblemente también al disminuir la expresión de receptores de IL-2.
- Disminución de la inducción y la proliferación clonal de linfocitos T citotóxicos a partir de los linfocitos T precursores $CD8^+$.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Aplicaciones clínicas de los inmunodepresores



Los inmunodepresores son fármacos utilizados por especialistas, con frecuencia combinados con glucocorticoides y/o fármacos citotóxicos:

- Para ralentizar la progresión de la artritis reumatoide y de otras enfermedades artríticas (artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, artritis reumatoide juvenil): *fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad* (FARME) como el **metotrexato,** la **leflunomida** y la **ciclosporina;** los *moduladores de citocinas* (p. ej., **adalimumab, etanercept, infliximab**) se utilizan cuando la respuesta al metotrexato o a otros FARME ha sido inadecuada.
- Para suprimir el rechazo de los órganos trasplantados, por ejemplo la **ciclosporina,** el **tacrolimús** y el **sirolimús.**
- Para suprimir el rechazo inverso («enfermedad del injerto contra el huésped») después del trasplante de médula ósea, por ejemplo, la **ciclosporina.**
- En trastornos autoinmunitarios, como la púrpura trombocitopénica idiopática, algunas formas de anemias hemolíticas y de glomerulonefritis, y miastenia gravis.
- En la enfermedad inflamatoria intestinal grave (p. ej., **ciclosporina** en la colitis ulcerosa, **infliximab** en la enfermedad de Crohn).
- En enfermedades cutáneas graves (p. ej., **pimecrolimús** y **tacrolimús** en el eccema atópico no controlado con glucocorticoesteroides tópicos a dosis máxima; **etanercept** e **infliximab** en la psoriasis en placas muy grave que no ha respondido a **metotrexato** o **ciclosporina**).

Inmunodepresores



- La proliferación clonal de linfocitos Th puede disminuirse mediante la inhibición de la transcripción de interleucina 2 (IL-2): **ciclosporina, tacrolimús, sirolimús** y **pimecrolimús,** y glucocorticoides que actúan de esta manera.
- La **ciclosporina** y el **tacrolimús** se unen a proteínas citosólicas (inmunofilinas) y producen sus efectos sobre la transcripción génica mediante la inhibición de la calcineurina o la activación de proteína cinasas.
- La **ciclosporina** y el **tacrolimús** se administran por vía oral o intravenosa; un efecto adverso frecuente es la nefrotoxicidad.
- Para el caso de los glucocorticoides, véase el cuadro correspondiente.
- La síntesis de ADN se inhibe por:
  - **Azatioprina,** a través de su metabolito activo mercaptopurina.
  - **Micofenolato de mofetilo,** mediante la inhibición de la síntesis *de novo* de purinas.

Los fenómenos de transducción de señales de linfocitos T se bloquean por el **basiliximab** y el **daclizumab,** que son anticuerpos monoclonales dirigidos contra la cadena α de los receptores de IL-2.

- Reducción de la función de los linfocitos T efectores responsables de las respuestas mediadas por células (p. ej., disminuyen la hipersensibilidad retardada)
- Cierta reducción de las respuestas de linfocitos B dependientes de linfocitos T.

La acción principal es un efecto inhibidor relativamente selectivo sobre la transcripción génica de la IL-2, aunque también se ha descrito un efecto sobre la transcripción de los genes de interferón γ (IFN-γ) e IL-3. Normalmente, la interacción de un antígeno con un receptor celular de linfocito colaborador (Th) provoca un aumento del Ca^{2+} intracelular (capítulos 2 y 6), lo que a su vez estimula una fosfatasa, calcineurina; este proceso activa diversos factores de transcripción que inician la expresión de la IL-2. La ciclosporina se une a la ciclofilina, una proteína citosólica de la familia de las inmunofilinas (un grupo de proteínas que actúan como receptores intracelulares de estos fármacos). El complejo fármaco-inmunofilina se une a la calcineurina (que actúa oponiendo su acción a la de las principales proteína cinasas que participan en la transducción de señales; v. capítulo 3) y la inhibe, lo que interfiere en la activación de las células Th y la producción de IL-2 (capítulo 6).

La ciclosporina se absorbe mal por vía oral, aunque se puede administrar por esta vía en una formulación de absorción más rápida o bien mediante infusión intravenosa. Después de su administración por vía oral, la concentración plasmática máxima se suele alcanzar a las 3-4 h. La semivida plasmática es de unas 24 h. El metabolismo tiene lugar en el hígado y la mayoría de los metabolitos se excretan en la bilis. La ciclosporina se acumula en la mayoría de los tejidos en concentraciones tres a cuatro veces mayores de las que se observan en el plasma. Parte del fármaco permanece en el tejido linfomieloideo y, en los depósitos grasos durante algún tiempo después de haberse interrumpido su administración.

El efecto adverso más frecuente y grave de la ciclosporina es la nefrotoxicidad; se piensa que no se relaciona con la inhibición de la calcineurina. Puede ser un factor limitante a la hora de utilizar el fármaco en algunos pacientes (v. también capítulo 57). También pueden producir hepatotoxicidad e hipertensión arterial. Otros efectos adversos menos importantes son: anorexia, letargo, hirsutismo, temblor, parestesias (sensación de cosquilleo), hipertrofia gingival (en particular cuando se receta junto a antagonistas del calcio frente a la hipertensión; v. capítulo 22) y trastornos digestivos. La ciclosporina no tiene efectos mielodepresores.

TACROLIMÚS

El tacrolimús es un antibiótico macrólido con un mecanismo de acción muy similar al de la ciclosporina, pero considerablemente más potente. La principal diferencia es que el receptor endógeno para este fármaco no es la ciclofilina, sino una proteína denominada FKBP (proteína ligadora de FK, ya que el tacrolimús se designó inicialmente FK506). El complejo tacrolimús-FKBP inhibe la calcineurina con los efectos descritos anteriormente. No se emplea para la artritis, sino principalmente en el trasplante de órganos y para el eccema atópico grave. El **pimecrolimús** (usado para el tratamiento del eccema atópico) actúa de forma similar. El **sirolimús** (utilizado para prevenir el rechazo de órganos trasplantados y para recubrir endoprótesis cardíacas con el fin de evitar la reestenosis; v. capítulo 22) también se combina con una inmunofilina, pero activa una proteína cinasa para producir su efecto inmunodepresor.

▼El tacrolimús se puede administrar por vía oral o mediante inyección intravenosa, o como pomada de aplicación tópica en afecciones cutáneas de tipo inflamatorio. Se metaboliza en un 99% en el hígado y tiene una semivida de aproximadamente 7 h. Los efectos adversos que ocasiona el tacrolimús son parecidos a los de la ciclosporina, pero más graves. La incidencia de nefrotoxicidad y neurotoxicidad es más elevada, pero la de hirsutismo es menor. Pueden aparecer trastornos digestivos y alteraciones metabólicas (hiperglucemia). Se han descrito trombocitopenia e hiperlipidemia, pero son reversibles al reducir la dosis.

AZATIOPRINA

La azatioprina interfiere en la síntesis de purinas y es citotóxica. Se utiliza de forma generalizada en la inmunodepresión,

sobre todo para el control de enfermedades autoinmunitarias, como la artritis reumatoide, y en la profilaxis del rechazo del injerto en la cirugía del trasplante de órganos. Este fármaco se metaboliza a mercaptopurina, análogo de purinas que inhibe la síntesis de ADN (v. capítulo 56). Tanto la reacción inmunitaria celular como la humoral quedan deprimidas por este fármaco, ya que inhibe la proliferación clonal durante la fase de inducción de la respuesta inmunitaria (v. capítulo 6) por una acción citotóxica sobre las células en división. Al igual que con la mercaptopurina, el principal efecto adverso es la mielodepresión. Otros efectos tóxicos son náuseas y vómitos, erupciones cutáneas y hepatotoxicidad leve.

CICLOFOSFAMIDA

La **ciclofosfamida** es un potente inmunodepresor utilizado fundamentalmente para tratar el cáncer. Su mecanismo de acción se explica en el capítulo 56. Presenta importantes efectos tóxicos y suele reservarse para casos graves de artritis reumatoide, cuando otros tratamientos fracasan.

MICOFENOLATO DE MOFETILO

El micofenolato de mofetilo, derivado semisintético de un antimicótico, se utiliza para prevenir el rechazo de órganos. En el organismo se transforma en ácido micofenólico, que limita la proliferación de los linfocitos T y B y reduce la producción de linfocitos T citotóxicos al inhibir la monofosfato de inosina deshidrogenasa. Esta enzima es fundamental para la biosíntesis *de novo* de purinas tanto en los linfocitos T como en los B (otras células pueden producir purinas a través de otra vía), de modo que el fármaco muestra una acción bastante selectiva.

▼El micofenolato de mofetilo se administra por vía oral y se absorbe bien. Los hidróxidos de magnesio y aluminio alteran su absorción y la colestiramina reduce sus concentraciones plasmáticas. El metabolito ácido micofenólico entra en la circulación enterohepática y es eliminado por el riñón como glucurónido inactivo. Son frecuentes los efectos adversos digestivos.

LEFLUNOMIDA

La **leflunomida,** utilizada para tratar la artritis reumatoide y, ocasionalmente, para prevenir el rechazo de trasplantes, tiene un efecto inhibidor relativamente específico sobre los linfocitos T activados. Da lugar a un metabolito que inhibe la síntesis *de novo* de pirimidinas al bloquear la dihidroorotato deshidrogenasa. Es activa por vía oral y se absorbe bien en el tubo digestivo. Tiene una semivida plasmática larga y el metabolito activo entra en la circulación enterohepática. Entre sus efectos adversos figuran la diarrea, la alopecia, el aumento de las enzimas hepáticas y existe riesgo de insuficiencia hepática. Su semivida prolongada incrementa el riesgo de toxicidad por acumulación.

GLUCOCORTICOIDES

La acción terapéutica de los glucocorticoides comprende tanto sus efectos inhibidores de la respuesta inmunitaria como los antiinflamatorios. Estos efectos se describen en el capítulo 33 y los lugares de acción en las reacciones inmunitarias mediadas por células se indican en la figura 26.4. Los glucocorticoides son inmunodepresores fundamentalmente porque, al igual que la ciclosporina, restringen la proliferación clonal de células Th, reduciendo la transcripción del gen de IL-2; sin embargo, también reducen la transcripción de otros muchos genes de citocinas (incluidos los de TNF-α, IFN-γ, IL-1 y otras muchas interleucinas) tanto en la fase de inducción como en la fase efectora de la respuesta inmunitaria. También aumenta la síntesis y la liberación de proteínas antiinflamatorias (p. ej., anexina 1, inhibidores de proteasas, etc.). Estos efectos están mediados por la inhibición de la acción de factores de transcripción, como proteína activadora 1 y NF-κB (capítulo 3).

FÁRMACOS ANTICITOCÍNICOS Y OTROS BIOFÁRMACOS

Es probable que los fármacos incluidos en este apartado representen el adelanto conceptual más importante logrado en el tratamiento de la inflamación crónica grave a lo largo de muchos años (v. Maini, 2005). Con estos fármacos, la terapia puede centrarse por primera vez en aspectos específicos de los procesos patológicos. Estos compuestos son *biofármacos,* es decir, anticuerpos y otras proteínas recombinantes obtenidas mediante técnicas de ingeniería molecular (v. capítulo 59). Como tales, su fabricación es complicada y costosa, lo que limita notablemente su utilización. En el Reino Unido, su administración (en el National Health Service) se limita a aquellos pacientes que no obtienen una respuesta adecuada a la terapia con otros FARME y habitualmente se administran solo bajo la supervisión de un especialista. Algunos de estos fármacos se administran combinados con metotrexato, que en apariencia ejerce un efecto antiinflamatorio sinérgico.

Las características e indicaciones de algunos biofármacos actuales se muestran en la tabla 26.3. Los efectos de dos de estos fármacos sobre la artritis reumatoide se muestran en la figura 26.3. El **adalimumab,** el **certolizumab pegol,** el **golimumab,** el **etanercept** y el **infliximab** actúan sobre el TNF-α; la anakinra actúa sobre la IL-1; y el **tocilizumab,** sobre la IL-6. El **abatacept** y el **natalizumab** actúan sobre los leucocitos T, interrumpiendo su activación, proliferación o migración. El **rituximab** y el **belimumab** tienen como diana los linfocitos B. Aunque no se utilizan para tratar la artritis, el **basiliximab,** el **belatacept** y el **daclizumab** se incluyen en la tabla porque actúan previniendo el rechazo de los órganos trasplantados de una forma similar: suprimiendo la proliferación de los linfocitos T.

Existe controversia sobre naturaleza de la diana concreta de los fármacos anti-TNF. Algunos actúan sobre las formas soluble y unida a la membrana del TNF, mientras que otros son más selectivos. Los anticuerpos que actúan contra el TNF unido a la membrana (p. ej., infliximab y adalimumab) pueden destruir la célula sobre la que actúan mediante lisis inducida por el complemento. Esto produce un efecto cualitativamente distinto de la simple inmunoneutralización del mediador soluble (p. ej., por etanercept). Es probable que este sea el motivo por el que algunos de estos fármacos tienen un perfil farmacológico ligeramente diferente, a pesar de actuar, aparentemente, mediante el mismo mecanismo (se pueden ver más detalles en Arora et al., 2009).

▼Como son proteínas, ninguno de estos fármacos se puede administrar por vía oral. La administración habitualmente se realiza en inyección subcutánea o en infusión intravenosa y sus perfiles farmacocinéticos son muy variados. Los regímenes posológicos pueden variar, pero la anakinra se administra habitualmente a diario; el efalizumab y el etanercept una o dos veces por semana; el adalimumab, el certolizumab pegol, el infliximab y el rituximab cada 2 semanas; y el abatacept y el natalizumab cada mes. En ocasiones, se administra una dosis de carga antes de la administración regular.

Por motivos no del todo claros, algunos pacientes (alrededor del 30%) no responden a estos anticitocínicos y, por lo general, el tratamiento se suspende si no se observa ninguna mejoría en 2-4 semanas.

Las citocinas desempeñan un papel esencial en la regulación de los sistemas de defensa del huésped (v. capítulo 18), y los leucocitos son los principales agentes del control de su funcionamiento y ejecución. Por lo tanto, cabría predecir que el tratamiento anticitocínico o antileucocítico (como cualquier tratamiento que interfiere en la función inmunitaria) pueda desencadenar enfermedades latentes (p. ej., tuberculosis y

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 26.3 Biofármacos utilizados para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias

Diana	Fármaco	Tipo	Modo de acción	Indicación
TNF soluble	Adalimumab	Ac monoclonal humano	Inmunoneutralización	AR (moderada-grave), AP, EA, PP, EC
	Certolizumab pegol	Fragmento de Ac pegilado		AR[a] (moderada-grave)
	Golimumab	Ac monoclonal humano		AR (moderada-grave), AP, PP
	Infliximab	Ac neutralizante quimérico		AR[a] (moderada-grave), AP, EA, PP
	Etanercept	Proteína de fusión (receptor señuelo)	Neutralización	AR[a] (moderada-grave), AP, EA, PP
IL-1 soluble	Anakinra	Versión recombinante del IL-1ra	Neutralización	AR[a] (moderada-grave)
IL-6 soluble	Tocilizumab	Ac monoclonal humanizado	Inmunoneutralización	AR[a] (moderada-grave)
Linfocitos T	Abatacept	Proteína de fusión	Evita la coestimulación de linfocitos T	AR[a] (moderada-grave)
	Basiliximab	Ac monoclonal quimérico	Antagonista de los receptores de IL-2	Inmunodepresión para cirugía de trasplante
	Belatacept	Proteína de fusión	Evita la activación de linfocitos T	
	Daclizumab	Ac monoclonal humanizado	Antagonista de los receptores de IL-2	
	Natalizumab	Ac monoclonal humanizado	VLA-4 de linfocitos (neutraliza)	Esclerosis múltiple grave
Linfocitos B	Belimumab	Ac monoclonal humano	Inmunoneutraliza el factor activador de linfocitos B	LES
	Rituximab	Ac monoclonal quimérico	Induce la lisis de los linfocitos B	AR[a] (moderada-grave), algunas neoplasias malignas

[a]Se utiliza combinado con metotrexato.
Ac, anticuerpo; IL-1ra, antagonista del receptor de IL-1; AP, artritis psoriásica; AR, artritis reumatoide; EA, espondilitis anquilosante; EC, enfermedad de Crohn; LES, lupus eritematoso sistémico; PP, psoriasis en placas (p. ej., cutáneas).

hepatitis B) o favorecer el desarrollo de infecciones oportunistas. Se han observado este tipo de fenómenos en los tratamientos con adalimumab, etanercept, infliximab, natalizumab y rituximab. Bongartz et al. (2006) han analizado este tema. Un efecto inesperado que se observa con estos fármacos, aunque afortunadamente poco frecuente, es el inicio de un síndrome similar a la psoriasis (Fiorino et al., 2009). Con cualquiera de estos fármacos se pueden producir reacciones de hipersensibilidad, reacciones en el punto de inyección y síntomas digestivos leves.

FÁRMACOS UTILIZADOS EN LA GOTA

La gota es una enfermedad metabólica en la que los cristales de urato se depositan en los tejidos, generalmente por elevación de su concentración plasmática. En ocasiones, está asociada a exceso de consumo de bebidas alcohólicas, especialmente cerveza, o de alimentos ricos en purinas, como las vísceras (el urato es un producto del metabolismo de las purinas). Otras causas son el aumento del recambio celular en las neoplasias malignas hematológicas, particularmente después del tratamiento con citotóxicos (v. capítulo 56), y la menor excreción del ácido úrico. Se caracteriza por episodios intermitentes de artritis aguda muy dolorosos por depósito de cristales de urato sódico en el tejido sinovial de articulaciones distales, como la del dedo gordo del pie, y en otros lugares, como el oído externo. Como elemento común, las localizaciones son frías, lo que favorece el depósito de cristales. Se desencadena una respuesta inflamatoria, que implica activación de los sistemas de cininas, complemento y plasmina (v. capítulos 18 y 6, fig. 6.1), generación de prostaglandinas, productos de la lipooxigenasa, como el leucotrieno B4 (capítulo 17, fig. 17.1), y la acumulación local de granulocitos neutrófilos. Estos ingieren los cristales por fagocitosis, lo que provoca la generación de radicales libres de peróxido tóxicos que lesionan los tejidos y producen la lisis celular con liberación de enzimas proteolíticas. Los cristales de urato también inducen la síntesis de IL-1 y, posiblemente, otras citocinas.

Los fármacos que se utilizan para tratar la gota pueden actuar de las siguientes maneras:

- Disminuyendo la síntesis de ácido úrico (**alopurinol,** el principal fármaco utilizado en la profilaxis).
- Aumentando la excreción de ácido úrico (uricosúricos: **probenecid, sulfinpirazona;** v. capítulo 29).
- Inhibiendo la migración de leucocitos al interior de la articulación **(colchicina).**
- Mediante efectos analgésicos y antiinflamatorios generales (AINE y en ocasiones glucocorticoides).

Sus aplicaciones clínicas se resumen en el cuadro clínico (v. más adelante).

ALOPURINOL

El alopurinol es un análogo de la hipoxantina, que reduce la síntesis de ácido úrico mediante la inhibición competitiva de la enzima xantina oxidasa (fig. 26.5). El fármaco se convierte primero en aloxantina por la xantina oxidasa, y este metabolito, que permanece en el tejido durante un tiempo considerable, es un eficaz inhibidor no competitivo de la enzima. También puede producir un cierto grado de inhibición de la síntesis *de novo* de purinas.

Fármacos utilizados en la gota y la hiperuricemia

- Para tratar la gota aguda:
  - Un AINE, como el **ibuprofeno** o el **naproxeno.**
  - La **colchicina** es útil si están contraindicados los AINE.
  - Un glucocorticoide como la **hidrocortisona** (oral, intramuscular o intraarticular) es otra alternativa a un AINE.
- Para la profilaxis (generalmente no se debe comenzar hasta que el paciente esté asintomático):
  - **Alopurinol.**
  - Un fármaco uricosúrico (p. ej., **probenecid, sulfinpirazona**) en pacientes alérgicos al **alopurinol.**
  - **Rasburicasa** en infusión intravenosa para la prevención y el tratamiento de la hiperuricemia aguda en pacientes con neoplasias malignas hematológicas con riesgo de lisis rápida.

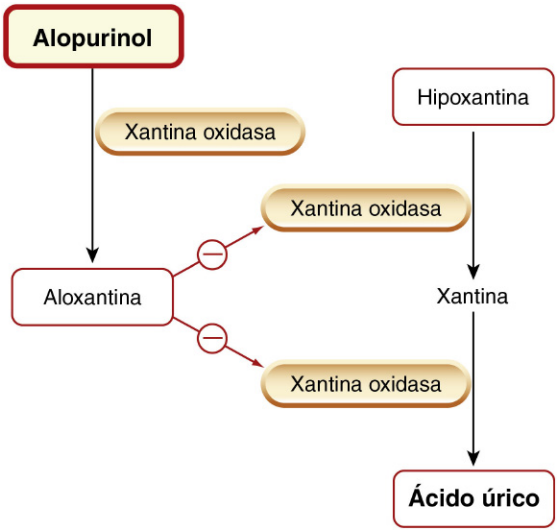


Fig. 26.5 **Inhibición de la síntesis de ácido úrico por el alopurinol.** Véanse detalles en el texto.

El alopurinol disminuye la concentración de los uratos y del ácido úrico, relativamente insolubles en los tejidos, el plasma y la orina, mientras que aumenta la de sus precursores más solubles, xantinas e hipoxantinas. El depósito de cristales de urato en los tejidos (tofos) se detiene, y se inhibe la formación de cálculos renales. El alopurinol es el fármaco de elección en el tratamiento a largo plazo de la gota, aunque agrava la inflamación y el dolor en las crisis agudas (v. más adelante). El **febuxostat** presenta un perfil farmacológico similar.

El alopurinol se administra por vía oral y se absorbe bien. Su semivida es de 2-3 h; su metabolito activo aloxantina (v. fig. 26.5) tiene una semivida de 18-30 h. La excreción renal es el resultado del balance entre la filtración glomerular y la reabsorción tubular sensible al probenecid.

Los efectos adversos son escasos. Pueden aparecer alteraciones gastrointestinales y reacciones alérgicas (fundamentalmente exantemas), pero normalmente desaparecen al interrumpir la administración del fármaco. Algunas enfermedades cutáneas potencialmente mortales, como la necrólisis epidérmica tóxica y el síndrome de Stevens-Johnson, son raras pero devastadoras La exposición de nuevo al fármaco no está justificada en ningún caso. Con frecuencia, los episodios agudos de gota aparecen durante las fases iniciales del tratamiento (posiblemente por las alteraciones fisicoquímicas que tienen lugar en las superficies de los cristales de urato cuando comienzan a disolverse de nuevo), por lo que el tratamiento nunca se instaura durante un episodio agudo e inicialmente suele acompañarse de un AINE.

▼El alopurinol aumenta el efecto de la mercaptopurina, un antimetabolito utilizado en la quimioterapia antineoplásica (capítulo 56), y también el de la azatioprina (v. tabla 26.2), que se metaboliza a mercaptopurina. El alopurinol también potencia el efecto de otro fármaco antineoplásico, la ciclofosfamida (capítulo 56). El efecto de la **warfarina** aumenta porque se inhibe su metabolismo.

URICOSÚRICOS

Los fármacos uricosúricos aumentan la excreción de ácido úrico mediante una acción directa sobre el túbulo renal (v. capítulo 29). Continúan siendo útiles como profilaxis en pacientes con gota recurrente grave, y que presentan reacciones adversas graves al recibir alopurinol. Entre los fármacos comunes se cuentan el probenecid y la sulfinpirazona (que también actúa como AINE). La **benzbromarona** se usa en pacientes concretos con insuficiencia renal. El tratamiento con uricosúricos se instaura en combinación con un AINE, al igual que en el caso del alopurinol. El ácido acetilsalicílico y los salicilatos antagonizan la acción de los uricosúricos, por lo que no se deben utilizar simultáneamente.

Aunque no pertenece a este grupo en sentido estricto, la **rasburicasa,** un preparado que contiene la enzima *ácido úrico* oxidasa, se utiliza en ocasiones para el tratamiento intensivo de la gota. Oxida el ácido úrico de la sangre para dar lugar a alantoína, más soluble y que, por tanto, se excreta más fácilmente.

COLCHICINA

La colchicina es un alcaloide que se extrae del azafrán de otoño. Ejerce un efecto beneficioso en la artritis gotosa y se puede utilizar tanto para prevenir como para aliviar los episodios agudos de gota. Evita la migración de neutrófilos a la articulación, aparentemente por la unión a la tubulina, lo que produce una despolimerización de los microtúbulos y una interferencia con la motilidad celular. Los neutrófilos tratados con colchicina desarrollan una «marcha de borracho». La colchicina puede prevenir también la síntesis de una glucoproteína inflamatoria por parte de los neutrófilos que han fagocitado cristales de urato. Con dosis superiores a las empleadas para tratar la gota, la colchicina inhibe la mitosis, lo que conlleva riesgo de depresión medular grave.

La colchicina se administra por vía oral y se excreta parcialmente en el tubo digestivo y la orina.

Los efectos adversos agudos de la colchicina son principalmente digestivos e incluyen náuseas, vómitos y dolor abdominal. La diarrea grave[7] puede ser un problema y, con dosis altas o tratamientos prolongados, su acción antimitótica genera efectos secundarios graves, como hemorragia digestiva, lesión renal, depresión de la médula ósea o neuropatía periférica.

ANTAGONISTAS DE LA HISTAMINA

La histamina fue presentada en los años treinta por Bovet et al., antes del descubrimiento de los cuatro subtipos de receptores descritos en el capítulo 17. El término genérico «antihistamínico» se refiere habitualmente solo a los antagonistas de los receptores H_1, usados en trastornos inflamatorios y alérgicos y que son los analizados en esta sección.

[7]Puesto que el margen terapéutico es muy pequeño, los reumatólogos solían decir que «los pacientes deben correr antes de poder caminar».

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

En la tabla 26.4 se presentan detalles sobre algunos antagonistas sistémicos típicos de los receptores H_1. Además de estos, hay otros varios que se utilizan principalmente por vía tópica (p. ej., en inhaladores nasales o colirios) para el tratamiento de la rinitis alérgica y otros síntomas alérgicos. Entre ellos se encuentran: **antazolina, acelastina, epinastina, olopatadina** y **emedastina.** Además de su actividad antagonista de los receptores H_1, algunos de antihistamínicos (p. ej., **ketotifeno**) también pueden presentar propiedades «estabilizadoras de los mastocitos» y otras propiedades antiinflamatorias no relacionadas con el antagonismo de la histamina (v. Assanasen y Naclerio, 2002).

Tabla 26.4 Comparación de algunos antagonistas de los receptores H_1 sistémicos de uso habitual

Fármaco	Uso habitual	Observaciones
Sedantes		
Alimemacina	U	Fuerte acción sedante. Se utiliza para la premedicación anestésica
Clorfenamina	UA, RA, U	–
Cinaricina	–	Se utiliza para tratar náuseas, vómitos y cinetosis
Clemastina	RA, U	–
Ciclicina	–	Se utiliza para tratar náuseas, vómitos y cinetosis
Ciproheptadina	RA, U	También se usa en la migraña
Hidroxicina	U	Puede producir prolongación del intervalo QT
Ketotifeno	RA	–
Prometacina	RA, U, UA	Fuerte acción sedante. También se usa para controlar náuseas y vómitos
No sedantes		
Acrivastina	RA, U	–
Bilastina	RA, U	–
Cetiricina	RA, U	–
Desloratadina	RA, U	Metabolito de la loratadina. Acción prolongada
Fexofenadina	RA, U	Metabolito «cardioseguro» de la terfenadina
Levocetiricina	RA, U	Isómero de la cetiricina
Loratadina	RA, U	–
Mizolastina	RA, U	Puede producir prolongación del intervalo QT
Rupatadina	RA, U	También antagoniza el PAF (v. capítulo 17)

RA, rinitis alérgica; U, urticaria y/o prurito; UA, urgencia alérgica (p. ej., choque anafiláctico).

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Convencionalmente, los antihistamínicos se dividen en fármacos de «primera generación», que atraviesan la barrera hematoencefálica y muchas veces tienen acciones sedantes, y fármacos de «segunda generación», que no lo hacen. Algunos fármacos de segunda generación (p. ej., terfenadina) tienen algunos efectos tóxicos cardíacos (*torsade de pointes;* v. capítulo 21). Aunque este riesgo es muy bajo, aumenta cuando el fármaco se toma con zumo de pomelo o con fármacos que inhiben el citocromo P450 en el hígado (v. capítulos 9 y 57). Estos fármacos se retiraron y se sustituyeron por fármacos «cardioseguros» de «tercera generación» (con frecuencia metabolitos activos de los fármacos originales, como la fexofenadina).

▼La mayoría de las acciones farmacológicas de los antihistamínicos H_1 derivan de las acciones de la histamina destacadas en el capítulo 17. Por ejemplo, *in vitro* reducen la contracción inducida por histamina de la musculatura lisa bronquial, del intestino y del útero. Inhiben los aumentos de la permeabilidad vascular y el broncoespasmo inducidos por la histamina en el cobaya *in vivo,* pero por desgracia tienen poco valor en el broncoespasmo alérgico en los seres humanos. El cuadro clínico resume las aplicaciones clínicas de los antagonistas de los receptores H_1.

Los «efectos adversos» sobre el SNC de algunos de los primeros antagonistas de los receptores H_1 son, en ocasiones, más útiles desde el punto de vista clínico que los efectos antagonistas sobre los receptores H_1 periféricos. Algunos son sedantes muy potentes y se pueden utilizar con este fin (p. ej., **clorfenamina;** v. tabla 26.4). Algunos de ellos son fármacos antieméticos y se utilizan para prevenir la cinetosis (p. ej., **prometacina;** v. capítulo 30).

Varios antagonistas de los receptores H_1 presentan la capacidad de bloquear débilmente los receptores adrenérgicos α_1 (p. ej., prometacina). La ciproheptadina es un antagonista de la 5-HT, así como de los receptores H_1, y la **rupatadina** es también antagonista del PAF.

Aplicaciones clínicas de los antagonistas de los receptores de histamina H_1



- Reacciones alérgicas (v. capítulo 16):
  - Fármacos no sedantes (p. ej., **fexofenadina, cetiricina**) se emplean en la rinitis alérgica y la urticaria.
  - Las preparaciones tópicas son beneficiosas en las picaduras de insectos.
  - Las formulaciones inyectables son complementos útiles de la **adrenalina** en casos de hipersensibilidad grave a fármacos y en el tratamiento de urgencia de la anafilaxia.
- Como antieméticos (v. capítulo 30):
  - Prevención de la cinetosis (p. ej., **ciclicina, cinaricina**).
  - Otras causas de náuseas, en particular los trastornos del laberinto.
- Sedación (v. capítulo 44, p. ej., **prometacina**).

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS

La mayoría de los antagonistas de los receptores H_1 se absorben bien por vía oral y son eficaces de 3 a 6 h, aunque existen excepciones (p. ej., la **loratadina,** que se convierte en un metabolito de acción prolongada). La mayor parte parece que están ampliamente distribuidos por todo el cuerpo, aunque algunos no atraviesan la barrera hematoencefálica, como por ejemplo los fármacos no sedantes mencionados anteriormente

(v. tabla 26.4). Principalmente se metabolizan en el hígado y se excretan en la orina.

Cuando se emplean antihistamínicos para tratar alergias, sus efectos sobre el SNC suelen ser adversos, mientras que en otros casos (p. ej., en niños pequeños a la hora de acostarse) se consideran deseables. Incluso en estos casos pueden provocar otros efectos no deseados sobre el SNC, como mareos, acúfenos y fatiga.

Muchos antihistamínicos producen reacciones adversas antimuscarínicas periféricas. La más común es la sequedad de boca, pero también puede aparecer visión borrosa, estreñimiento y retención de orina. También se pueden observar efectos adversos que no se basan en ningún mecanismo; son bastante frecuentes las alteraciones digestivas y puede aparecer una dermatitis alérgica después de aplicaciones tópicas.

POSIBLES AVANCES FUTUROS

No cabe duda que el área más atractiva de los actuales desarrollos farmacológicos se encuentra en los «biofármacos» (v. capítulo 59). El éxito de los fármacos anti-TNF ha sido muy gratificante, y es probable que se mantenga un uso fructífero de la tecnología recombinante y de la ingeniería de proteínas para producir anticuerpos que neutralicen los desencadenantes de la inflamación, o que bloqueen moléculas de adhesión o receptores leucocíticos clave. El principal problema de esta área terapéutica no es tanto la eficacia de los fármacos (aunque, misteriosamente, algunos pacientes no responden a ellos), como su coste y la falta de biodisponibilidad oral. Ello impone un gran esfuerzo en el gasto sanitario e impide que se utilicen como tratamiento de primera línea. Cabe esperar que se encuentren métodos para reducir el coste de la producción y el desarrollo de esta importante tecnología.

Es evidente que una alternativa de bajo coste a los anticuerpos anti-TNF neutralizantes sería un avance bienvenido. La *enzima de conversión del TNF* (ECT; con al menos dos formas) escinde el TNF unido a membrana, liberando de esta manera la forma activa soluble, por lo que podría ser una diana atractiva. Varios posibles inhibidores de bajo peso molecular de esta enzima son eficaces en modelos animales, aunque ello no se ha trasladado satisfactoriamente a la práctica clínica (v. revisiones de Moss et al., 2008, y Sharma et al., 2013).

La evidencia creciente de que todos los AINE (y coxibs) tienen efectos secundarios cardiovasculares ha planteado nuevas interrogantes en lo que respecta al actual arsenal terapéutico.[8] Una de las pocas innovaciones reales en el confuso ámbito de los AINE ha sido el diseño y la síntesis de combinaciones de óxido nítrico (NO) con AINE –AINE convencionales que tienen grupos donantes de NO unidos a ellos–. La capacidad de estos fármacos de liberar NO después de su hidrólisis en plasma y líquidos tisulares tiene como finalidad reducir el riesgo de episodios ulcerógenos y aumentar la actividad antiinflamatoria, probablemente debido a los efectos beneficiosos de las concentraciones bajas de NO (v. capítulo 20). Actualmente se están realizando estudios clínicos en humanos sobre alguno de estos fármacos (p. ej., naproxcinod, un derivado del naproxeno), aunque aún no han sido aprobados por los organismos reguladores. Yedgar et al. (2007) han analizado algunos abordajes alternativos para manipular la producción o la acción de los mediadores eicosanoides de la inflamación.

[8]Por supuesto, esto no se aplica al ácido acetilsalicílico en dosis bajas.

BIBLIOGRAFÍA Y LECTURAS RECOMENDADAS

AINE y coxibs

Baigent, C.L., Blackwell, L., Collins, R., et al., 2009. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Lancet 373, 1849-1860. (*An important study of the use of aspirin in the prevention of cardiovascular disease*)

Boutaud, O., Aronoff, D.M., Richardson, J.H., et al., 2002. Determinants of the cellular specificity of acetaminophen as an inhibitor of prostaglandin H2 synthases. Proc. Natl Acad. Sci. U. S. A. 99, 7130-7135. *(Proposes a solution to the paracetamol mystery: read together with Ouellet et al., 2001, below)*

Chandrasekharan, N.V., Dai, H., Roos, K.L., et al., 2002. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. Proc. Natl Acad. Sci. U. S. A. 99, 13926-13931. (*A new COX isozyme is described: COX-3. In humans, the COX-3 mRNA is expressed most abundantly in cerebral cortex and heart. It is selectively inhibited by analgesic/antipyretic drugs such as paracetamol and is inhibited by some other NSAIDs*)

Conaghan, P.G., 2012. A turbulent decade for NSAIDs: update on current concepts of classification, epidemiology, comparative efficacy, and toxicity. Rheumatol. Int. 32, 1491-1502. (*Excellent update on NSAIDs, coxibs and associated toxicity*)

FitzGerald, G.A., Patrono, C., 2001. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. N. Engl. J. Med. 345, 433-442. (*Excellent coverage of the selective COX-2 inhibitors*)

Flower, R.J., 2003. The development of COX-2 inhibitors. Nat. Rev. Drug Discov. 2, 179-191. (*Reviews the work that led up to the development of the COX-2 inhibitors; several useful diagrams*)

Fries, J.F., 1998. Quality-of-life considerations with respect to arthritis and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Am. J. Med. 104, 14S-20S, discussion 21S–22S.

Heneka, M.T., Kummer, M.P., Weggen, S., et al., 2011. Molecular mechanisms and therapeutic application of NSAIDs and derived compounds in Alzheimer's disease. Curr. Alzheimer Res. 8, 115-131.

Henry, D., Lim, L.L., Garcia Rodriguez, L.A., et al., 1996. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. BMJ 312, 1563-1566. (*Substantial analysis of the gastrointestinal effects of non-selective NSAIDs*)

Luong, C., Miller, A., Barnett, J., et al., 1996. Flexibility of the NSAID binding site in the structure of human cyclooxygenase-2. Nat. Struct. Biol. 3, 927-933. (*An important research paper detailing the crystal structure of COX-2 and the relevance of this to NSAID and coxib action. Essential reading if you are seriously interested in this topic*)

Ouellet, M., Percival, M.D., 2001. Mechanism of acetaminophen inhibition of cyclooxygenase isoforms. Arch. Biochem. Biophys. 387, 273-280. *(Proposes a solution to the paracetamol mystery: read together with Boutaud et al., 2002, above)*

Ray, W.A., Varas-Lorenzo, C., Chung, C.P., et al., 2009. Cardiovascular risks of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients after hospitalization for serious coronary heart disease. Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes 2, 155-163. *(This paper, together with an editorial on pages 146–147 of the same issue, present and comment on the findings from observational studies on the cardiovascular risk of a range of coxibs and NSAIDs)*

Schror, K., 2011. Pharmacology and cellular/molecular mechanisms of action of aspirin and non-aspirin NSAIDs in colorectal cancer. Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 25, 473-484.

Skjelbred, P., Løkken, P., Skoglund, L.A., 1984. Post-operative administration of acetaminophen to reduce swelling and other inflammatory events. Curr. Ther. Res. 35, 377-385. (*A study showing that paracetamol can have anti-inflammatory properties under some circumstances*)

Vane, J.R., 1971. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. Nat. New Biol. 231, 232-239. (*The definitive, seminal article that proposed cyclo-oxygenase inhibition as a mechanism of action for the aspirin-like drugs*)

Vane, J.R., Botting, R.M. (Eds.), 2001. Therapeutic roles of selective COX-2 inhibitors. William Harvey Press, London, p. 584.. (*Outstanding*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

multi-author book covering all aspects of the mechanisms of action, actions, adverse effects and clinical role of COX-2 inhibitors in a range of tissues; excellent coverage though a bit dated now)

Wallace, J.L., 2000. How do NSAIDs cause ulcer disease? Baillière's Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 14, 147-159. (*Proposes an interesting idea concerning the role of the two COX isoforms in gastric homeostasis*)

Warner, T.D., Mitchell, J.A., 2004. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic. FASEB J. 18, 790-804. (*Excellent review of COX-1/-2 inhibitors and the relative merits of coxibs and the physiological role of COX-2*)

Warner, T.D., Mitchell, J.A., 2008. COX-2 selectivity alone does not define the cardiovascular risks associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. Lancet 371, 270-273. (*Thoughtful article about cardiovascular risk of NSAIDs*)

Yedgar, S., Krimsky, M., Cohen, Y., Flower, R.J., 2007. Treatment of inflammatory diseases by selective eicosanoid inhibition: a double-edged sword? Trends Pharmacol. Sci. 28, 459-464. (*A very accessible article that deals with the drawbacks of current NSAID therapy and reviews some potential solutions to the problems*)

Fármacos antirreumáticos

Alldred, A., Emery, P., 2001. Leflunomide: a novel DMARD for the treatment of rheumatoid arthritis. Expert Opin. Pharmacother. 2, 125-137. *(Useful review and update of this DMARD)*

Bondeson, J., 1997. The mechanisms of action of disease-modifying antirheumatic drugs: a review with emphasis on macrophage signal transduction and the induction of proinflammatory cytokines. Gen. Pharmacol. 29, 127-150. (*Detailed review examining possible modes of action of these drugs*)

Borel, J.F., Baumann, G., Chapman, I., et al., 1996. *In vivo* pharmacological effects of ciclosporin and some analogues. Adv. Pharmacol. 35, 115-246. (*Borel was instrumental in the development of ciclosporin*)

Chan, E.S., Cronstein, B.N., 2010. Methotrexate – how does it really work? Nat. Rev. Rheumatol. 6, 175-178. (*An in-depth investigation of the actions of what is probably the most widely employed DMARD. Good diagrams*)

Cutolo, M., 2002. Effects of DMARDs on IL-1Ra levels in rheumatoid arthritis: is there any evidence? Clin. Exp. Rheumatol. 20 (5 Suppl. 27), S26-S31. (*Reviews the actions of DMARDs on the generation and release of the endogenous IL-1 antagonist. An interesting slant on the mechanism of action of these drugs*)

Rau, R., 2005. Have traditional DMARDs had their day? Effectiveness of parenteral gold compared to biologic agents. Clin. Rheumatol. 24, 189-202. (*Argues for a continuing place of DMARDs in the clinic despite the introduction of the new biologicals*)

Smolen, J.S., Kalden, J.R., Scott, D.L., et al., 1999. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicentre trial. Lancet 353, 259-260. (*Gives details of the results of a clinical trial showing the efficacy of leflunomide*)

Snyder, S.H., Sabatini, D.M., 1995. Immunophilins and the nervous system. Nat. Med. 1, 32-37. (*Good coverage of mechanism of action of ciclosporin and related drugs*)

Fármacos anticitocínicos y otros biofármacos

Arora, T., Padaki, R., Liu, L., et al., 2009. Differences in binding and effector functions between classes of TNF antagonists. Cytokine 45, 124-131. (*A research paper detailing the significance of the membrane-bound versus soluble TNF neutralising actions of the drugs*)

Bongartz, T., Sutton, A.J., Sweeting, M.J., et al., 2006. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. JAMA 295, 2275-2285. (*The title is self-explanatory*)

Breedeveld, F.C., 2000. Therapeutic monoclonal antibodies. Lancet 355, 735-740. (*Good review on the clinical potential of monoclonal antibodies*)

Carterton, N.L., 2000. Cytokines in rheumatoid arthritis: trials and tribulations. Mol. Med. Today 6, 315-323. (*Good review of agents modulating the action of TNF-α and IL-1; simple, clear diagram of cellular action of these cytokines, and summaries of the clinical trials of the agents in tabular form*)

Choy, E.H.S., Panayi, G.S., 2001. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. N. Engl. J. Med. 344, 907-916. *(Clear description of the pathogenesis of rheumatoid arthritis, emphasising the cells and mediators involved in joint damage; excellent diagrams of the interaction of inflammatory cells and of the mechanism of action of anticytokine agents*)

Feldmann, M., 2002. Development of anti-TNF therapy for rheumatoid arthritis. Nat. Rev. Immunol. 2, 364-371. (*Excellent review covering the role of cytokines in rheumatoid arthritis and the effects of anti-TNF therapy*)

Fiorino, G., Allez, M., Malesci, A., Danese, E., 2009. Review article: anti TNF-alpha induced psoriasis in patients with inflammatory bowel disease. Aliment. Pharmacol. Ther. 29, 921-927. (*Deals with this rare and unexpected side effect of anti-TNF therapy*)

Jobanputra, P., Maggs, F., Deeming, A., et al., 2012. A randomised efficacy and discontinuation study of etanercept versus adalimumab (RED SEA) for rheumatoid arthritis: a pragmatic, unblinded, non-inferiority study of first TNF inhibitor use: outcomes over 2 years. BMJ Open 2, 1-9.

Maini, R.N., 2005. The 2005 International Symposium on Advances in Targeted Therapies: what have we learned in the 2000s and where are we going? Ann. Rheum. Dis. 64 (Suppl. 4), 106-108. (*An updated review dealing with the role of cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis and the results of clinical trials with anti-TNF and anti-IL-1 therapy*)

O'Dell, J.R., 1999. Anticytokine therapy – a new era in the treatment of rheumatoid arthritis. N. Engl. J. Med. 340, 310-312. (*Editorial with excellent coverage of the role of TNF-α in rheumatoid arthritis; summarises the differences between infliximab and etanercept*)

Antihistamínicos

Assanasen, P., Naclerio, R.M., 2002. Antiallergic anti-inflammatory effects of H_1-antihistamines in humans. Clin. Allergy Immunol. 17, 101-139. (*An interesting paper that reviews several alternative mechanisms whereby antihistamines may regulate inflammation*)

Leurs, R., Blandina, P., Tedford, C., Timmerm, N.H., 1998. Therapeutic potential of histamine H_3 receptor agonists and antagonists. Trends Pharmacol. Sci. 19, 177-183. (*Describes the available H_3 receptor agonists and antagonists, and their effects in a variety of pharmacological models, with discussion of possible therapeutic applications*)

Simons, F.E.R., Simons, K.J., 1994. Drug therapy: the pharmacology and use of H_1-receptor-antagonist drugs. N. Engl. J. Med. 23, 1663-1670. (*A bit dated now but contains effective coverage of the topic from the clinical viewpoint*)

Nuevas direcciones

Davis, 3rd, J.M., Matteson, E.L., 2012. My treatment approach to rheumatoid arthritis. Mayo Clin. Proc. 87, 659-673. *(Written from the viewpoint of a practical clinician, this review explains the latest guidance on classifying pathotypes of rheumatoid arthritis and adjusting the many different types of treatment to suit the patient)*

Moss, M.L., Sklair-Tavron, L., Nudelman, R., 2008. Drug insight: tumor necrosis factor-converting enzyme as a pharmaceutical target for rheumatoid arthritis. Nat. Clin. Pract. Rheumatol. 4, 300-309. *(Accessible review dealing with this potentially important new concept. Some good diagrams)*

Sharma, M., Mohapatra, J., Acharya, A., Deshpande, S.S., Chatterjee, A., Jain, M.R., 2013. Blockade of tumor necrosis factor-alpha converting enzyme (TACE) enhances IL-1-beta and IFN-gamma via caspase-1 activation: a probable cause for loss of efficacy of TACE inhibitors in humans? Eur. J. Pharmacol. 701, 106-113. *(A discussion of the prospects and pitfalls of low molecular weight TNF inhibitors)*

27 Piel

RESUMEN

Con una superficie de 1,6-1,8 m² y un peso de unos 4,5 kg en el adulto medio, la piel es el órgano más extenso y pesado del cuerpo. Es, asimismo, una importante diana de tratamientos farmacológicos, ya sean terapéuticos, cosméticos o de otra naturaleza. Este capítulo analiza la estructura de la piel humana y repasa brevemente algunos trastornos cutáneos, además de tratar varios de los numerosos grupos de fármacos que actúan sobre, o a través de, ella.

INTRODUCCIÓN

La piel es un órgano complejo con múltiples funciones.[1] En primer lugar, actúa como barrera. Al ser impermeable, evita la pérdida de humedad del cuerpo, así como la penetración de agua y de otras sustancias en él. Asimismo, reviste los tejidos subyacentes, protegiéndolos de agresiones térmicas y mecánicas, de la radiación ultravioleta y de las infecciones. Aunque algunos microorganismos pueden sobrevivir en el medio levemente ácido de la superficie cutánea, estos no atraviesan fácilmente la barrera externa que la conforma y, cuando lo hacen, la piel cuenta con sistemas de vigilancia inmunitaria especializados, como las *células de Langerhans,* un tipo de células dendríticas, así como mastocitos y otros tipos de células inmunitarias.

Una segunda función es la termorregulación. Alrededor del 10% del volumen sanguíneo total está contenido en las densas redes capilares de la piel. Las arteriolas cutáneas, controladas por el sistema nervioso simpático, regulan el flujo sanguíneo y, por tanto, la pérdida de calor a través de la piel. Las glándulas sudoríparas *(glándulas ecrinas)* secretan un líquido acuoso bajo control colinérgico que, mediante evaporación, incrementa la pérdida de calor.

En presencia de luz solar, la vitamina D_3 (colecalciferol) es sintetizada en los *estratos basal* y *espinoso* de la piel. La ausencia de esta vitamina, por falta de exposición al componente ultravioleta (UV B) de la luz solar, induce síntomas carenciales (v. capítulo 36). La melanina, producida por los melanocitos de la capa dérmica basal, da a la piel su color característico. La producción de gránulos de melanina es estimulada por la luz solar.

La piel es, asimismo, un órgano profundamente sensorial, presenta una densa inervación por neuronas sensitivas, con terminaciones nerviosas sensitivas específicas que median la percepción del picor (una sensación propia de la piel, con una interesante farmacología), el dolor, el calor y el frío, así como receptores especializados que detectan el tacto *(corpúsculos de Meissner)* y la presión *(corpúsculos de Pacini).* Los cuerpos celulares de los nervios cutáneos están ubicados en los ganglios de la raíz dorsal.

Al ser muy visibles, la piel y sus anejos especializados, como el pelo y las uñas, desempeñan un importante papel en la transmisión de señales sociales y sexuales. Por ello, se trata con diferentes cosméticos, bronceadores, compuestos antienvejecimiento y otros productos. Considerando que una piel antiestética puede causar problemas de integración social o incluso alteraciones psiquiátricas manifiestas, la distinción entre un agente terapéutico y una preparación cosmética es a menudo imprecisa. De hecho, el mercado de los denominados productos «cosmecéuticos» es ciertamente ingente: solo en EE. UU., en 2012, el volumen de ventas de estos productos (muchos de ellos de eficacia no contrastada) alcanzó los 8.000 millones de dólares (Nolan et al., 2012).

En este capítulo se examinan brevemente algunas de las alteraciones que afectan con frecuencia a la piel, y algunos de los fármacos empleados para tratarlas (tabla 27.1). Generalmente, estos fármacos tienen también otras aplicaciones, y su mecanismo de acción se describe en otras partes del libro, por lo que en la tabla se incluyen las pertinentes referencias cruzadas. La inflamación es una característica común en las enfermedades cutáneas, para las que a menudo se utilizan antiinflamatorios, analizados con detalle en el capítulo 26. En otras ocasiones, los propios fármacos, o su utilidad particular, son casi exclusivos de la farmacología cutánea, por lo que serán tratados con mayor detalle. Los fármacos utilizados para tratar infecciones y cánceres cutáneos se abordan en los capítulos 51 y 56.

La aplicación cutánea de fármacos puede servir como vía de administración sistémica (v. capítulo 8), y también se usa para tratar los tejidos subyacentes. Por ejemplo, los AINE aplicados tópicamente reducen la inflamación de las articulaciones y el tejido conjuntivo que se encuentra bajo la piel tratada, con menos efectos adversos que los originados por administración sistémica (Klinge y Sawyer, 2013). No obstante, este aspecto no se tratará a fondo en este capítulo.

ESTRUCTURA DE LA PIEL

La piel consta de tres capas principales: una externa, la *epidermis;* una intermedia, la *dermis;* y una interna, la *hipodermis,* a veces llamada *tejido celular subcutáneo* o *subdermis* (fig. 27.1).

La epidermis está constituida en buena parte por queratinocitos y en ella se distinguen cuatro capas celulares. El *estrato basal* es el más interno y se sitúa adyacente a la *unión dermoepidérmica.* Comprende fundamentalmente queratinocitos en proceso de división junto con melanocitos intercalados que producen *melanosomas,* gránulos de melanina que son transferidos a los queratinocitos en división. A medida que los queratinocitos se dividen y maduran, van desplazándose hacia la superficie de la piel. En la siguiente capa forman el *estrato espinoso,* así llamado porque los *desmosomas* (uniones proteicas intercelulares) aparecen entre las células. Gradualmente, estas células se aplanan, adoptando una morfología *escamosa.* Pierden sus núcleos y el citoplasma adquiere un aspecto granular. Inmediatamente por encima de ellas se dispone una capa translúcida de tejido, denominada *estrato lúcido.* La capa más externa es el *estrato córneo.* Cuando lo alcanzan, los queratinocitos ya no son viables, se han fusionado entre sí y, en la mayoría de los tejidos, forman entre 10 y 30 láminas tisulares endurecidas. Los *corneocitos,* tal como se denominan en este estado, están rodeados por una envoltura proteinácea hidratada. Las bicapas

[1]Como el humorista y compositor de canciones estadounidense Alan Sherman reflejó de forma concisa, «la piel es aquello que, estando en el exterior, ayuda a conservar el interior».

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Tabla 27.1 Tratamiento farmacológico de algunos trastornos cutáneos frecuentes

Enfermedad	Clase	Ejemplos	Observaciones	Capítulo
Acné	Antibacterianos	Eritromicina, clindamicina	Para acné leve-moderado. Ocasionalmente se utiliza también tratamiento sistémico	50, 51
	Retinoides	Tretinoína, isotretinoína, adapaleno	Para enfermedad más grave. Ocasionalmente se utiliza también tratamiento sistémico	–
Alopecia	Antagonistas de andrógenos	Finasterida, minoxidilo	Generalmente solo para hombres	35
Hirsutismo	Antagonistas de hormonas	Eflornitina, Co-Cyprindiol	Generalmente solo para mujeres	35
Infecciones	Antibacterianos	Mupirocina, sulfato de neomicina, polimixinas, retapamulina, sulfadiacina, ácido fusídico, metronidazol	Suelen aplicarse tópicamente, aunque algunos fármacos se administran por vía oral	50, 51
	Antivíricos	Aciclovir, penciclovir		52
	Antifúngicos	Amorolfina, clotrimazol, econazol, griseofulvina, ketoconazol, miconazol, nistatina, terbinafina, tioconazol	–	53
	Antiparasitarios	Insecticidas tópicos (p. ej., permetrina)	–	54
Prurito	Antihistamínicos, anestésicos tópicos y afines	Crotamitón, difenhidramina, doxepina	Los antihistamínicos se administran por vía tópica u oral. En ocasiones es útil un antihistamínico «sedante»	26, 33
Eccema	Glucocorticoides	Baja potencia (es decir, ésteres de hidrocortisona, betametasona)	Pueden combinarse con antibacterianos o antifúngicos en presencia de infección	26, 33
	Retinoides	Alitretinoína	Vía oral. Solo se usa cuando fracasan los glucocorticoides	–
Psoriasis	Análogos de la vitamina D	Calcipotriol, calcitriol, tacalcitol	FARME y anticitocínicos para casos graves	26, 36
	Retinoides	Tazaroteno, acitretina	Ocasionalmente se utilizan retinoides orales	–
	Glucocorticoides	Potencia moderada (es decir, butirato de hidrocortisona, propionato de clobetasol)	Pueden combinarse con antibacterianos o antifúngicos en presencia de infección	26, 33
Rosácea	Antibacterianos	Tetraciclina, eritromicina, doxiciclina, metronidazol	Glucocorticoides contraindicados	50, 51
Urticaria	Antihistamínicos	Difenhidramina, doxepina	Se suelen administrar oralmente. En ocasiones es útil un antihistamínico «sedante»	26
Verrugas	Queratolíticos y otros	Ácido salicílico, podofilotoxina, imiquimod	–	–

FARME, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad.

lipídicas ocupan el espacio extracelular, formando un estrato hidrófilo impermeable. El contenido de agua y lípidos de la piel es esencial para su correcto funcionamiento. Si la humedad de las capas hidratadas disminuye, la piel pierde sus propiedades elásticas y se agrieta. Normalmente, los queratinocitos se recambian cada 45 días (Bergstresser y Taylor, 1977). Por ello, la piel sana está reemplazando continuamente las células cornificadas de su capa externa; en caso contrario, comienzan a aparecer parches de piel seca.

Bajo la epidermis se sitúa la dermis, de grosor variable. En ciertas localizaciones, como palmas de las manos y plantas de los pies, es muy gruesa, mientras que en otras, como los párpados, es muy delgada. Histológicamente, la dermis comprende una *capa papilar* y una *reticular,* más profunda. Sus principales tipos celulares son los fibroblastos, que producen y secretan importantes elementos estructurales, como glucoproteínas (contribuyen a la hidratación del tejido), y colágeno y elastina (aportan fuerza y elasticidad). También están presentes otras células asociadas al sistema inmunitario (v. capítulo 6). La dermis está bien irrigada por vasos sanguíneos y linfáticos y está densamente inervada.

Los *folículos pilosos* y las *glándulas sebáceas* y *sudoríparas* están integrados en la dermis. Los primeros se encuentran revestidos por células especializadas, que producen queratina, y por melanocitos asociados, que generan el pigmento necesario para el crecimiento del tallo del pelo. Cada folículo cuenta

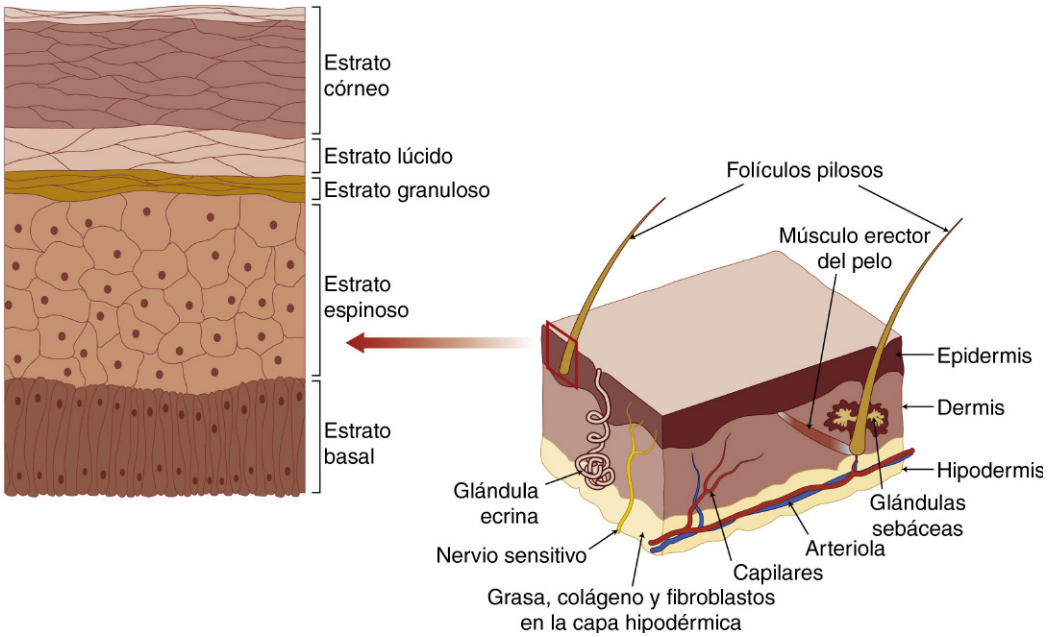


Fig. 27.1 Diagrama simplificado que muestra la estructura de la piel. La piel consta de tres capas principales, representadas con distinto color en el dibujo de la derecha: epidermis (granate), dermis (rosa) e hipodermis (amarillo). A la izquierda aparece un esquema ampliado de la compleja capa epidérmica externa. No se muestran las glándulas apocrinas, con los folículos pilosos.

Piel

La piel es el órgano más extenso y pesado del cuerpo. Consta de tres componentes principales:

- *Epidermis.* Es la capa más externa y está constituida por cuatro estratos de queratinocitos con melanocitos intercalados. Los queratinocitos se dividen en la capa basal y migran en dirección ascendente formando capas queratinizadas. Los lípidos de los espacios extracelulares confieren propiedades repelentes del agua (hidrofóbicas).
- *Dermis.* Esta capa intermedia es de grosor variable. Consta de fibroblastos productores de componentes estructurales, como colágeno y elastina, así como de células inmunitarias. Los folículos pilosos y las glándulas sudoríparas también se localizan en esta capa y presentan una densa red de nervios, y de vasos sanguíneos y linfáticos.
- *Hipodermis (tejido celular subcutáneo).* Está integrada por tejido conjuntivo y cantidades variables de tejido adiposo.

La piel ejerce cuatro funciones esenciales:

- *Barrera.* Evita la pérdida o entrada de agua, otros compuestos químicos y microorganismos. Asimismo, actúa como barrera mecánica y térmica, y absorbe impactos.
- *Termorregulación.* La vasodilatación de la densa red capilar cutánea, combinada con la sudoración, aumenta la pérdida de calor, en tanto que la vasoconstricción ejerce el efecto contrario.
- *Síntesis de vitamina D.* En presencia de luz solar, la vitamina D_3 es sintetizada por células de la capa epidérmica.
- *Órgano sensorial.* La piel contiene abundantes receptores sensitivos para la percepción del tacto, calor, frío, dolor y picor. La información generada por estos receptores dérmicos es una de las principales vías de interacción con el mundo exterior.

con un músculo *erector del pelo* que hace que el tallo correspondiente se desarrolle erecto. El frío, el miedo y otros estímulos emocionales generan la respuesta fisiológica conocida como «piel de gallina». Las glándulas sebáceas asociadas a los folículos pilosos cubren el pelo de una sustancia cérea. Tanto el crecimiento del pelo como la actividad de estas glándulas están controlados por los andrógenos.

Hay dos tipos de glándulas sudoríparas: las *apocrinas,* asociadas al pelo, especialmente en las axilas y el periné, y que vierten su secreción proteinácea al folículo piloso, y las *ecrinas,* distribuidas por la mayor parte de la superficie cutánea.

La capa más interna de la piel es la hipodermis o tejido celular subcutáneo, que comprende tejido conjuntivo y también adiposo, y que es particularmente gruesa en ciertas localizaciones anatómicas (p. ej., el abdomen).

ENFERMEDADES COMUNES DE LA PIEL

▼A continuación expondremos brevemente algunos de los trastornos cutáneos más frecuentes, centrando la atención en aquellos para los que se dispone de tratamiento farmacológico específico.

ACNÉ

▼La forma más habitual de esta enfermedad se manifiesta durante la pubertad, sobre todo en varones. Los cambios en los andrógenos circulantes estimulan las glándulas sebáceas asociadas a los folículos pilosos, que aumentan de tamaño y provocan una obstrucción por la liberación de sebo y residuos. El material retenido puede infectarse, produciendo una reacción inflamatoria que agrava el problema. Normalmente, el acné desaparece después de la pubertad, aunque algunas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

formas persisten o se manifiestan en fases posteriores de la vida y requieren tratamiento a largo plazo. Los casos graves pueden provocar cicatrices permanentes, con notables repercusiones psicológicas.

ROSÁCEA

▼El rasgo diagnóstico de la rosácea es una hiperemia crónica de la piel facial. A menudo se desarrolla un patrón característico, con extensión del eritema a la nariz, las mejillas y la frente. El eritema está causado por vasodilatación, ya que los vasos sanguíneos dilatados próximos a la superficie cutánea suelen ser visibles. La piel afectada se torna a veces seca y escamosa, y se registra sensación de escozor o ardor y tendencia a la rubefacción en respuesta a diversos estímulos, como esfuerzo físico, estrés emocional, calor, luz solar y alimentos picantes.

Este trastorno tiene base genética, es más habitual en las mujeres que en los hombres, y en ocasiones se agrava durante la menopausia. La enfermedad no tiene cura y los síntomas son a veces muy duraderos y difíciles de controlar, abordándose mediante farmacoterapia y otros tratamientos. La causa de la rosácea es controvertida, aunque una hipótesis que está ganando aceptación la relaciona con una alteración del sistema inmunitario innato, y que los péptidos antimicrobianos de la piel son indirectamente responsables de sus síntomas (v. Antal et al., 2011; Yamasaki y Gallo, 2011). El tratamiento antibiótico suele ser la primera opción cuando el abordaje clínico requiere uso de fármacos.

CALVICIE E HIRSUTISMO

▼Has dos tipos principales de calvicie o alopecia: la de *patrón masculino (alopecia androgénica)* y la *alopecia areata*. La primera se debe al aumento de las concentraciones de andrógenos y afecta particularmente a hombres después de la pubertad. Comienza con una recesión bitemporal que va progresando. Los andrógenos inhiben el crecimiento de pelo en el cuero cabelludo, que, sin embargo, se mantiene en otras partes del cuerpo (cara, tórax, espalda, etc.). La *alopecia areata* es un trastorno en el que el cabello cae en zonas parcheadas, que aparecen y desaparecen. En última instancia, estas áreas parcheadas pueden confluir, conduciendo a la calvicie completa. El proceso parece ser de origen autoinmunitario.

El hirsutismo es frecuente en los hombres (en los que rara vez es un problema importante); sin embargo, es menos aceptable socialmente en las mujeres. También en este caso, la causa es la elevación de la concentración de andrógenos, que estimula el crecimiento de pelo en áreas en las que, en las mujeres, no es normal (p. ej., en la cara). Es más común en ciertos grupos étnicos y raramente es patológico, aunque a veces se asocia a tumores endocrinos androgenizantes (como los *tumores de células de Sertoli-Leydig,* formaciones tumorales ováricas poco frecuentes).

ECCEMA

▼«Eccema» es un término genérico relacionado con una alteración común (que afecta al 5-20% de los niños), en la que la piel se torna seca, pruriginosa, escamosa e inflamada. Su distribución se concentra en las superficies flexoras (p. ej., muñecas, codos y parte posterior de las rodillas), lo que lo diferencia de la psoriasis. Tiene diversas causas posibles. El *eccema atópico* se observa a menudo en pacientes que también padecen asma o rinitis estacional (rinitis alérgica primaveral), aunque la idea mantenida durante mucho tiempo de que el eccema es un trastorno fundamentalmente inmunitario no parece tener relación. Tiende a afectar a familias, lo que indica cierta tendencia genética. La *dermatitis de contacto* se produce cuando la piel se «sensibiliza» a un determinado antígeno. Un ejemplo clásico es la sensibilidad al níquel: el contacto con el metal, o bien induce la producción de anticuerpos, o bien modifica los elementos estructurales de la epidermis, generándose autoanticuerpos. Es más frecuente en mujeres, puesto que el níquel es un componente habitual de los adornos de bisutería (de bajo coste).[2] Se cree que la fisiopatología del proceso se asocia a una alteración de la función de barrera de la piel, que provoca pérdida de agua epidérmica y el establecimiento de un círculo vicioso de picor y rascado, con liberación de mediadores inflamatorios. La penetración de alérgenos y su interacción con células de Langerhans portadoras de IgE puede añadir un componente inmunitario mediado por linfocitos Th2. El *eccema xerótico* es el que se desarrolla cuando la piel se reseca. Es más frecuente en los meses de invierno, especialmente en personas de edad avanzada.

PRURITO

▼El picor es un síntoma frecuente en las enfermedades cutáneas que, no obstante, también aparece en trastornos sistémicos, como la ictericia, o neurológicos, como el herpes zóster. Ciertos fármacos (p. ej., opioides) también provocan picor. Existe una compleja relación entre los sistemas neurales que regulan y transducen el dolor y el picor (v. Greaves y Khalifa, 2004; Ikoma et al., 2006), y es posible que exista una población específica de nociceptores que actúan como «transductores del picor».

Entre las enfermedades cutáneas que normalmente causan picor se cuentan el eccema, la urticaria y la psoriasis, debidas en buena medida a la liberación en la piel de mediadores inflamatorios por parte de los mastocitos (p. ej., histamina, leucotrienos, proteasas y citocinas).

URTICARIA

▼Este término hace referencia a una serie de alteraciones inflamatorias de la piel caracterizadas por la presencia de pápulas o habones elevados, normalmente rodeados de un borde rojo y que producen picor intenso. Las causas son variadas, como la exposición al sol (*urticaria solar*[3]), calor o frío, las mordeduras o picaduras de insectos, las reacciones a alimentos o a ciertos fármacos, y las infecciones. Muchos casos son de naturaleza alérgica, mientras que otros son de etiología desconocida. Una manifestación singular de la urticaria en algunas personas es la *dermografía,* literalmente, «escritura sobre la piel». Se trata de una forma exagerada de «triple respuesta», causada al inyectar histamina en la piel (v. capítulo 17) y que puede deberse al rascado o, en ocasiones, simplemente al frotamiento o a golpes en la piel.

La urticaria se asocia a cambios inflamatorios en la dermis, incluyendo desgranulación de mastocitos y la consiguiente liberación de mediadores. A veces coexiste con una alteración relacionada, el *angioedema,* que afecta fundamentalmente a vasos sanguíneos de la hipodermis. La urticaria puede remitir relativamente rápido o persistir durante semanas *(urticaria crónica).* En general es difícil de tratar, y los glucocorticoides, que inhiben la mayoría de las respuestas inflamatorias, suelen ser ineficaces.

PSORIASIS

▼La psoriasis es un trastorno autoinmunitario que afecta al 2-3% de los europeos. Existe en ella un componente genético, y se han identificado diversos *loci* de sensibilidad, la mayor parte de los cuales se correlacionan con la operatividad del sistema inmunitario. Citocinas como el TNF, IL-17 e IL-23 están implicadas en el mecanismo inflamatorio, y los biofármacos anticitocínicos se utilizan en casos graves de la enfermedad (v. capítulo 6). Histológicamente, se manifiesta con inflamación acompañada de hiperproliferación de queratinocitos. Ello induce acumulación de piel escamosa muerta en las localizaciones afectadas. La forma más común es la *psoriasis en placas,* que presenta áreas de piel escamosa de color blanco plateado rodeadas de bordes rojizos. La distribución suele ser bastante característica, con placas que aparecen inicialmente en las rodillas y los codos. Las lesiones son a veces pruriginosas (de hecho, la palabra psoriasis, de origen griego, significa «piel pruriginosa», a pesar de que, a diferencia de lo que sucede en el eccema, el picor no suele ser un síntoma predominante) y pueden ser dolorosas.

La psoriasis también afecta a las uñas de las manos, en las que genera un aspecto «moteado», y/o a las articulaciones (típica, aunque no exclusivamente, a las interfalángicas distales) u otros tejidos conjuntivos *(artritis psoriásica).*

Generalmente, se prolonga durante toda la vida, aunque en ocasiones aparece y desaparece sin razón evidente. Se cree que el estrés y la piel seca pueden ser factores desencadenantes. Se supone que

[2]No obstante, el número de hombres que padecen este trastorno va en aumento por la difusión del uso de *piercings.* Cuando se utilicen estos adornos, es importante insistir en el uso de piezas que no contengan níquel.

[3]No debe confundirse con la miliaria (calor pruriginoso), causada por glándulas sudoríparas bloqueadas.

algunos fármacos (p. ej., antagonistas de receptores β-adrenérgicos. antiinflamatorios no esteroideos [AINE] y litio) pueden actuar como precipitantes (Basavaraj et al., 2010).

VERRUGAS

▼Las verrugas se deben a la infección por uno de los numerosos tipos del virus del papiloma humano (VPH). Se caracterizan por pequeñas lesiones elevadas de forma irregular. Dado que la infección de la epidermis por el virus causa *hiperqueratinización,* también son «rugosas» al tacto. Las diversas variedades de VPH suelen ser específicas de determinados tejidos, de modo que distintas cepas originan diferentes tipos de verrugas según las localizaciones anatómicas. Las más frecuentes se encuentran en las manos y los pies. Otros tipos de VPH infectan específicamente la región anogenital, originando *verrugas anogenitales.*

La mayoría de las verrugas son benignas y desaparecen espontáneamente después de un tiempo (semanas o meses). No obstante, ciertas variantes de VPH se asocian a cánceres, como el de cuello uterino. Cabe esperar que, con el tiempo, la vacunación contra el VPH reduzca la incidencia de esta enfermedad.

OTRAS INFECCIONES

▼Además del acné y la rosácea, hay otras muchas infecciones cutáneas bacterianas tratables con antibióticos apropiados, tópicos o sistémicos. Entre ellas se cuentan las infecciones cutáneas superficiales, como *erisipelas* o *impétigo,* y la *celulitis,* que es una infección más profunda que afecta esencialmente a la dermis y la hipodermis.

Las infecciones fúngicas de la piel son, asimismo, un problema frecuente. La *tiña,* la *candidiasis* y otras infecciones (v. capítulo 53; p. ej., la *tinea pedis,* o «pie de atleta») se contraen con facilidad y son difíciles de erradicar por completo.

Las infecciones víricas más comunes que afectan a la piel son el *herpes simple* (causante de las calenturas) y el *herpes zóster,* tratados ambos con antivíricos (v. capítulo 52). Por cuanto respecta a las infestaciones parasitarias cutáneas, las más habituales son las pediculosis de la cabeza *(Pediculus humanus capitis)* y el pubis *(Pthirus pubis),* y la sarna *(Sarcoptes scabiei).*

FÁRMACOS QUE ACTÚAN SOBRE LA PIEL

FORMULACIÓN

Utilizar fármacos en la piel es tanto fácil como difícil. En este caso, a diferencia de lo que sucede en la mayoría de los ámbitos terapéuticos, los fármacos pueden aplicarse directamente sobre el tejido afectado. Sin embargo, conviene advertir que, dado que la piel es una barrera altamente eficaz, puede impedir la penetración de numerosos fármacos, lo que plantea a menudo un problema. Para alcanzar su sitio de acción, con frecuencia la capa inferior de la epidermis o la dermis, el fármaco debe atravesar la capa epidérmica, con un medio acuoso de alto contenido lipídico. Por lo tanto, la administración transdérmica de medicamentos es un tema que ciertamente requiere especialización (v. capítulo 8). En general, la absorción se ve facilitada por moléculas de naturaleza más hidrófoba: así, por ejemplo, los glucocorticoides son a menudo combinados con ésteres de ácidos grasos para hacer que se absorban más fácilmente. La aplicación de un *vendaje de oclusión* impermeable que cubra la piel después de aplicar el fármaco ayuda a mejorar la absorción, manteniendo la epidermis plenamente hidratada.

El vehículo en el que el fármaco está disuelto también es importante. Las cremas y pomadas –esencialmente emulsiones de aceite/agua– se adecuan a los diferentes principios activos. Por ejemplo, una emulsión de agua en aceite es preferible para fármacos hidrófobos como la **ciclosporina,** mientras que una de aceite en agua es más idónea para fármacos hidrosolubles, como los AINE. El aspecto y olor de la preparación formulada también son relevantes. La mayoría de los pacientes preferirán tomar un comprimido que aplicarse una crema grasa, de olor penetrante o antiestética (v. Tan et al., 2012).

El estado físico de la piel es importante para mantener su función de barrera, y son varios los preparados que se utilizan para protegerla y favorecer su reparación. Entre ellos cabe citar los *emolientes,* que rehidratan la piel, y las *cremas barrera,* que ayudan a evitar daños debidos a irritantes. La aplicación de estos agentes está a veces indicada, además del propio tratamiento farmacológico.

Actualmente se investigan muchas nuevas ideas para formular fármacos que faciliten el paso a través de la piel, como los «nanoportadores» y otros avanzados recursos químicos (v. Schroeter et al., 2010).

Fármacos y piel

Formulación. Dado que la piel incluye una combinación singular de estructuras hidrófobas/hidrófilas, muchos fármacos no son absorbidos, y pueden ser necesarias formulaciones especiales que favorezcan la penetración.

Numerosos medicamentos aplicados a los trastornos cutáneos se usan igualmente para alteraciones de otros órganos. Los principales grupos son los siguientes:

- *Glucocorticoides.* Empleados profusamente contra la psoriasis, el eccema y el prurito por sus propiedades antiinflamatorias. Se formulan en preparaciones adecuadas para la penetración tópica.
- *Antimicrobianos.* Aplicados por vía tópica o sistémica para tratar infecciones (p. ej., acné, impétigo, celulitis y rosácea).
- *Antagonistas de hormonas.* Los antagonistas de los andrógenos se aplican de forma tópica o sistémica para tratar la calvicie de patrón masculino o el hirsutismo en las mujeres.

Ciertos medicamentos se aplican casi exclusivamente a los trastornos cutáneos. Cabe mencionar los siguientes:

- *Retinoides.* Derivados de la vitamina A: **tretinoína, isotretinoína, alitretinoína, tazaroteno** y **adapaleno.** Se emplean contra el acné, el eccema y la psoriasis. Suelen administrarse por vía tópica, aunque también se administran sistémicamente.
- *Derivados de la vitamina D.* **Calcitriol, calcipotriol** y **tacalcitol,** usados para tratar la psoriasis.

PRINCIPALES FÁRMACOS EMPLEADOS EN TRASTORNOS CUTÁNEOS

Muchos de los fármacos que constituyen el arsenal dermatológico se utilizan también para tratar otras enfermedades, manteniendo el mismo mecanismo de acción. El uso de los fármacos descritos a continuación para tratar trastornos cutáneos específicos se expone en la tabla 27.1. Remitimos al lector a otros capítulos del libro en los que se incluye información sobre estos fármacos (v. tabla 27.1). Otros, como los análogos de las vitaminas A y D, son bastante específicos de la farmacología cutánea.

ANTIMICROBIANOS

Los capítulos comprendidos entre el 50 y el 55 tratan en profundidad el mecanismo de acción de este grupo farmacológico. Los antibióticos pueden aplicarse tópicamente en enfermedades como el impétigo o el acné, o por vía sistémica, en la celulitis o la rosácea. Las infecciones fúngicas de la piel suelen tratarse con fungicidas tópicos, si bien en determinadas circunstancias se emplean preparaciones orales de **ketoconazol.** Las infecciones por herpes simple se tratan con **aciclovir** o **penciclovir** tópico o sistémico (v. capítulo 52).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

GLUCOCORTICOIDES Y OTROS ANTIINFLAMATORIOS

Como es previsible, los antihistamínicos son útiles en el control del prurito leve, al menos en determinadas circunstancias, como eccema, picaduras de insectos e inflamación leve. Otro fármaco tópico aplicado al tratamiento del prurito es el **crotamitón,** de efectos antipruriginosos rápidos y duraderos, aunque su mecanismo de acción no se conoce.

Los principales fármacos utilizados contra la inflamación cutánea son los glucocorticoides, ampliamente empleados contra la psoriasis, el eccema y el prurito. Su mecanismo de acción se describe en los capítulos 3 y 33. Las preparaciones dermatológicas a menudo se formulan como ésteres de ácidos grasos de los principios activos. Ello facilita su absorción, atravesando las capas altamente hidrófobas de la piel y alterando también su eficacia: por ejemplo, la potencia de la **hidrocortisona** sobre la piel se incrementa sustancialmente cuando se formula como éster de ácido butírico.

▼Aunque las clasificaciones de estos fármacos varían en las distintas partes del mundo, la convención es ordenarlos según su potencia. Por ejemplo:

- *Poco potentes:* por ejemplo, hidrocortisona
- *Moderados:* por ejemplo, **dipropionato de alclometasona, butirato de clobetasona, fludroxicortida** y **fluocortolona.**
- *Potentes:* por ejemplo, **dipropionato de beclometasona, betametasona** (varios ésteres), **acetónido de fluocinolona, fluocinonida, propionato de fluticasona, furoato de mometasona** y **acetónido de triamcinolona.**
- *Muy potentes:* por ejemplo, **propionato de clobetasol** y **valerato de diflucortolona.**

La elección del glucocorticoide depende de la gravedad de la enfermedad y, dado que el grosor de la piel varía de una localización a otra, también depende del lugar anatómico en el que se produzca. En ocasiones, estos fármacos se combinan con antibacterianos o fungicidas, cuando se aplican en el sitio de la infección.

La acción de los glucocorticoides sobre la piel es similar a la ejercida en otras partes del cuerpo en cuanto a su mecanismo. Son potentes inhibidores de la liberación de mediadores inflamatorios por los mastocitos, de la activación y migración de neutrófilos y de la activación de células inmunitarias (v. capítulos 26 y 33). Su aplicación tópica produce vasoconstricción cutánea, causante de una característica reacción de «blanqueo».[4] Su mecanismo de acción es desconocido.

Efectos adversos. En general, el tratamiento a corto plazo con esteroides de baja potencia es seguro. De hecho, los preparados de hidrocortisona pueden adquirirse sin receta.

No obstante, su uso prolongado o el de los representantes del grupo de mayor potencia se asocian a efectos secundarios potencialmente graves, como los siguientes:

- *«Rebote» esteroideo.* Si el tratamiento tópico con esteroides se interrumpe bruscamente, la enfermedad subyacente a veces reaparece de forma más agresiva. Es probable que la base biológica de este proceso radique en que el receptor glucocorticoide es regulado a la baja durante el tratamiento tópico, por lo que deja de responder a los glucocorticoides circulantes normales. La retirada gradual del fármaco evita el problema.
- *Atrofia cutánea.* Los efectos catabólicos de los glucocorticoides (capítulo 33) pueden causar una atrofia cutánea, reversible solo parcialmente cuando se interrumpe el tratamiento.
- *Efectos sistémicos.* Según se indica en el capítulo 33, la absorción sistémica en ocasiones produce depresión del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal, evitable si el régimen farmacológico es bien aplicado (Castela et al., 2012).
- *Diseminación de la infección.* Dado que los glucocorticoides inducen inmunodepresión, existe riesgo de facilitación o reactivación de la infección. Por ello están contraindicados para el acné, en el que hay coinfección.
- La *«rosácea esteroidea» (eritema cutáneo con espinillas)* es un problema reconocido del tratamiento facial con glucocorticoides.
- *Producción de estrías (estrías atróficas)* y *telangiectasias* (vasos sanguíneos pequeños superficiales dilatados).

En casos graves de eccema o psoriasis, o cuando los glucocorticoides son ineficaces, es posible la aplicación tópica o sistémica de inmunodepresores como la **ciclosporina,** el **pimecrolimús** o el **tacrolimús** (capítulo 26). Biofármacos como el **adalimumab** y el **infliximab** también se emplean en casos graves, y es previsible que el uso de estos «moduladores de citocinas» para estas enfermedades aumente en el futuro (v. Pastore et al., 2008; Williams, 2012).

FÁRMACOS EMPLEADOS PARA CONTROLAR EL CRECIMIENTO CAPILAR

El crecimiento capilar en ambos sexos es inducido por los andrógenos, al igual que la calvicie de patrón masculino. Por ello, los antagonistas de los andrógenos, o los compuestos que modulan su metabolismo, se emplean para tratar tanto el hirsutismo en las mujeres como la alopecia androgénica en los hombres.

Co-Cyprindiol es una mezcla del antiandrógeno **acetato de ciproterona** y de la hormona sexual femenina **etinilestradiol.** Las acciones de antagonista androgénico reducen la producción de sebo por parte de las glándulas sebáceas y el crecimiento de pelo (dependiente de los andrógenos), por lo que este fármaco se utiliza para tratar el acné y el hirsutismo en las mujeres. Entre sus efectos adversos se cuenta la tromboembolia venosa y está contraindicado en mujeres con antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular.

La **finasterida** inhibe la enzima (5α-reductasa) que convierte la testosterona en el andrógeno dihidrotestosterona, más potente (v. capítulo 35). Se emplea para tratar la alopecia androgénica y también la hipertrofia prostática. Se aplica por vía tópica, aunque los efectos del tratamiento tardan meses en manifestarse. Entre sus efectos adversos debidos a su acción sobre el metabolismo de los andrógenos se cuentan reducción de la libido, posible impotencia y sensibilidad dolorosa de las mamas.

La **eflornitina** se desarrolló originalmente como antiprotozoario (v. capítulo 54). Se usa por vía tópica para tratar el hirsutismo, ya que inhibe de manera irreversible la *ornitina descarboxilasa* en los folículos pilosos, lo que interrumpe la replicación celular y el crecimiento de nuevos folículos. Entre sus efectos adversos cabe mencionar las reacciones cutáneas y el acné.

El **minoxidilo** es un vasodilatador desarrollado en principio para tratar la hipertensión (v. capítulo 22). Aplicado tópicamente, se convierte en los folículos pilosos en un metabolito más potente, el sulfato de minoxidilo (hay preparaciones que contienen esta sal). Tal vez por su capacidad de aumentar la irrigación de los folículos, estimula el crecimiento de pelo nuevo y la progresión de nuevos folículos a lo largo de las sucesivas fases del ciclo celular (capítulo 9). Los folículos existentes, que habitualmente quedan en su fase de reposo (telógena), deben antes «mudar» para dar paso a folículos de nuevo crecimiento, por lo que inicialmente se produce una pérdida

[4]Esta observación fue utilizada por Cornell y Stoughton en 1985 como base para el primer ensayo cuantitativo en humanos de la potencia de los glucocorticoides.

de pelo, efecto adverso levemente alarmante en primera instancia. Otro efecto secundario ocasional es la irritación local.

RETINOIDES

Se sabe que los trastornos del metabolismo de la vitamina A provocan alteraciones cutáneas. La vitamina se suele obtener de la dieta en forma de éster. En el intestino se convierte en *retinol,* que parece ser una forma de almacenamiento de la misma.

La vitamina A desempeña numerosas funciones biológicas. Como *retinal,* es un componente fundamental de la rodopsina y, por consiguiente, resulta esencial para la visión normal. Sin embargo, también puede experimentar una oxidación irreversible a *ácido retinoico,* sin acciones en el sistema visual, pero con potentes efectos sobre la homeostasis cutánea.

Los fármacos retinoides son derivados del ácido retinoico (fig. 27.2). Los principales son: **tretinoína, isotretinoína, alitretinoína, tazaroteno** y **adapaleno.** Se emplean abundantemente en tratamientos de acné, eccema y psoriasis. La vía tópica es la habitual, aunque también se utiliza la vía oral en casos graves.

La mayoría de los investigadores consideran que los retinoides actúan uniéndose a receptores nucleares RXR y RAR (v. capítulo 3 y fig. 27.2) en sus células diana, que comprenden queratinocitos y células de glándulas sebáceas, aunque existe cierta polémica respecto a este mecanismo (Arechalde y Saurat, 2000). Las principales acciones dermatológicas de los retinoides consisten en la modulación del crecimiento de las células epidérmicas y en la reducción de la actividad de las glándulas sebáceas y de la producción de sebo. Asimismo, ejercen acciones pleiotrópicas sobre el sistema inmunitario, tanto adaptativo como innato, que generan un efecto antiinflamatorio neto (Fisher y Voorhees, 1996; Orfanos et al., 1997).

Efectos adversos. Los retinoides provocan en ocasiones piel seca o escamosa, sensación pruriginosa o urente y dolores articulares (tras administración oral). La mayoría de ellos son teratógenos y solo han de administrarse a mujeres con medidas de anticoncepción apropiadas.

ANÁLOGOS DE LA VITAMINA D

La vitamina D es, en realidad, una mezcla de varias sustancias afines. Aunque clasificada como «vitamina» y, en consecuencia, como factor dietético esencial, la vitamina D_3 (colecalciferol) es sintetizada en la piel cuando la luz solar es suficiente (de hecho, por esta y por otras razones, la *fototerapia* es una importante opción terapéutica en ciertos trastornos cutáneos). Otras formas de la vitamina (p. ej., la D_2) se obtienen de la dieta. La vitamina desempeña un papel esencial en el metabolismo del calcio y del fosfato, y en la formación ósea (v. capítulo 36). Asimismo, ejerce acciones reguladoras complejas en el sistema inmunitario, reduciendo la actividad del sistema adaptativo, pero incrementando la del innato.

El metabolito activo calcitriol (v. capítulo 36) es sintetizado mediante un proceso de múltiples etapas, que requiere transformaciones en el hígado y en el riñón. A nivel molecular, la vitamina D y sus análogos actúan en queratinocitos, fibroblastos, y células de Langerhans y de glándulas sebáceas, por medio del grupo VDR de receptores nucleares que modulan la transcripción de diversos genes. Entre los efectos observados tras el tratamiento con vitamina D se encuentran acciones antiproliferativas y prodiferenciación en los queratinocitos, aumento de la apoptosis en los queratinocitos de placa (Tiberio et al., 2009) e inhibición de la activación de linfocitos T (Tremezaygues y Reichrath, 2011).

Los principales análogos utilizados son el propio **calcitriol,** el **calcipotriol** y el **tacalcitol.** Sus aplicaciones clínicas se centran en el tratamiento de la psoriasis. Aunque su administración oral es posible, suelen aplicarse tópicamente, a veces combinados con un glucocorticoide.

Efectos adversos. Los posibles efectos de estos fármacos en el hueso deben estar siempre presentes, y su empleo en pacientes con problemas relacionados con el metabolismo del hueso o el calcio debe evitarse. A veces, la aplicación tópica produce irritación cutánea.

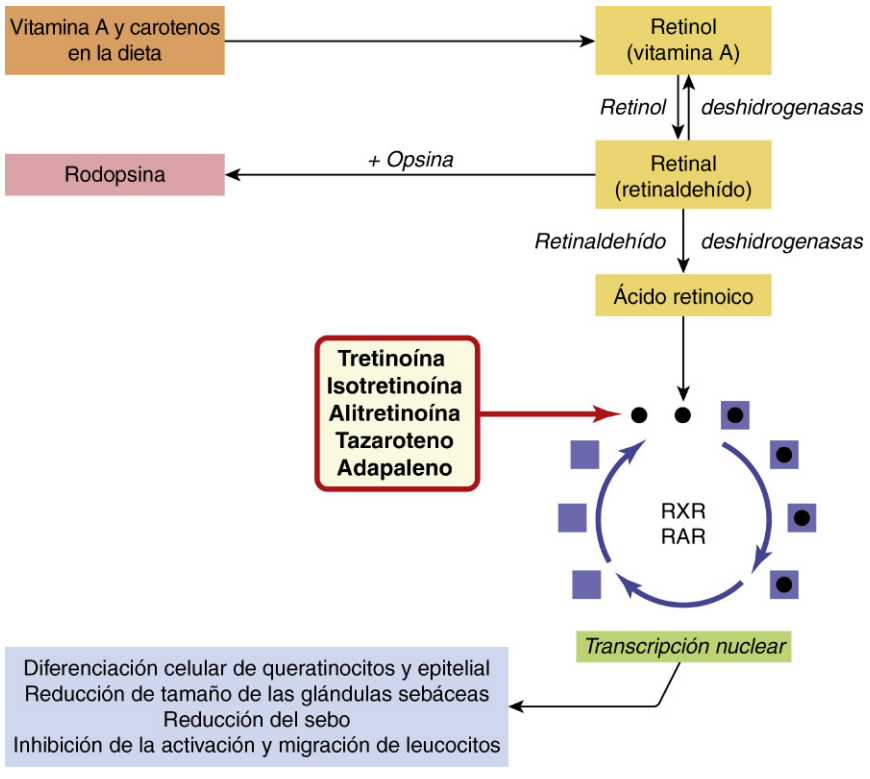


Fig. 27.2 Vía de los retinoides. La vitamina A (retinol) se obtiene, sobre todo, de la dieta y se convierte reversiblemente en retinal (retinaldehído). Este se combina con opsina para producir el pigmento visual rodopsina u oxidarse irreversiblemente a ácido retinoico. Este puede interactuar con receptores nucleares (RXR y RAR; v. capítulo 3) para inducir cambios en los genes que modulan la diferenciación de queratinocitos, reducir el tamaño y la producción de las glándulas sebáceas y ejercer un efecto antiinflamatorio general. Los congéneres sintéticos tretinoína, isotretinoína, alitretinoína, tazaroteno y adapaleno también actúan en el RXR y el RAR, ejerciendo potentes acciones en trastornos tales como el acné y la psoriasis.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

AGENTES QUE ACTÚAN MEDIANTE OTROS MECANISMOS

En dermatología se utilizan otros recursos complementarios, como antisépticos tópicos, emolientes, lociones suavizantes y otras sustancias. Dentro de este grupo se encuentran los **«alquitranes minerales»,** mezclas escasamente definidas que contienen miles de hidrocarburos generados durante la conversión del carbón en coque o gas, y que vienen siendo utilizadas en la práctica dermatológica durante décadas. Aunque su mecanismo de acción es desconocido, proporcionan efectos terapéuticos beneficiosos en casos de eccema, psoriasis y otros trastornos cutáneos, y, a menudo, son la primera opción que se prueba. Dado su origen, cabría esperar que los alquitranes minerales fueran carcinógenos, hecho que, sin embargo, no parece darse (Roelofzen et al., 2010). Las preparaciones que los contienen se aplican tópicamente.

Otros fármacos específicos de la farmacología cutánea son el **ácido salicílico** y la **podofilotoxina.** El ácido salicílico tópico tiene efecto *queratolítico* cuando se produce exceso de piel (p. ej., en verrugas), favoreciendo que las capas epidérmicas muden. Es un componente habitual de numerosos preparados destinados a la eliminación de verrugas. La podofilotoxina es una toxina obtenida de plantas de la familia del podófilo, que suele reservarse para las verrugas anogenitales. Se aplica tópicamente e impide el crecimiento excesivo de la piel, tal vez porque inhibe la polimerización de la tubulina y, en consecuencia, interrumpe el ciclo celular normal.

Otro fármaco empleado para tratar las verrugas anogenitales es el **imiquimod.** Se trata de un fármaco que modifica la inmunidad, utilizado también como tratamiento tópico de ciertos tipos de cáncer cutáneo (p. ej., carcinoma basocelular). Su mecanismo de acción es desconocido, aunque es posible que intensifique los mecanismos de vigilancia inmunitaria. Produce reacciones adversas cutáneas locales.

COMENTARIOS FINALES

A pesar de las numerosas preparaciones disponibles para tratar los trastornos de la piel, es evidente que existen lagunas terapéuticas en ciertos ámbitos (p. ej., en la rosácea). Por otra parte, y como siempre, limitar los efectos adversos de los fármacos existentes (p. ej., los glucocorticoides) es uno de los objetivos prioritarios para mejorar sus aplicaciones clínicas.

Tal vez resulte sorprendente que el «picor» sea aún un problema. Se han identificado varias nuevas dianas farmacológicas (p. ej., antagonistas de los receptores NK_1; v. capítulo 18) para el tratamiento de la enfermedad crónica (revisadas en Benecke et al., 2013).

La búsqueda de nuevos fármacos para la psoriasis se ha centrado en buena medida en la acción de los biofármacos (v. Gniadecki y Calverley, 2002; Pastore et al., 2008), prestándose relativamente poca atención a los nuevos fármacos de moléculas pequeñas.

En términos de mejora de los efectos secundarios de los fármacos existentes, algunas de las ideas más interesantes proceden del replanteamiento del diseño de los glucocorticoides, los análogos de la vitamina D y, sobre todo, los retinoides. Todos estos fármacos actúan predominantemente por medio de receptores nucleares, y la investigación más reciente indica que los mecanismos diferenciadores de la transrepresión y la transactivación de genes por parte de estos fármacos pueden constituir un objetivo viable. Es evidente que la perspectiva de separar los efectos calcémicos de los antiinflamatorios en los análogos de la vitamina D resulta muy atractiva (Tremezaygues y Reichrath, 2011). Análogamente, la mejora de la selectividad de los retinoides sería bien recibida (Orfanos et al., 1997). Asimismo, parece que la separación de los efectos terapéuticos de los adversos en los glucocorticoides ya da sus primeros frutos (v. capítulo 28 para más detalles).

BIBLIOGRAFÍA Y LECTURAS RECOMENDADAS

Antal, A.S., Dombrowski, Y., Koglin, S., Ruzicka, T., Schauber, J., 2011. Impact of vitamin D3 on cutaneous immunity and antimicrobial peptide expression. Dermatoendocrinol. 3, 18-22. (*This paper explores the idea that, in addition to their protective role, antimicrobial peptides (cathelicidins) in the skin may actually cause some skin diseases such as rosacea. The paper also suggests that the inhibitory action of vitamin D analogues on cathelicidin production is a potential mechanism of action of these drugs*)

Arechalde, A., Saurat, J.H., 2000. Management of psoriasis: the position of retinoid drugs. Biodrugs 13, 327-333. (*Discusses the therapeutic action of retinoids, especially tazarotene, and concludes that the mechanism of action is not exclusively through binding to RXR and RAR receptors*)

Basavaraj, K.H., Ashok, N.M., Rashmi, R., Praveen, T.K., 2010. The role of drugs in the induction and/or exacerbation of psoriasis. Int. J. Dermatol. 49, 1351-1361. (*The title here is self-explanatory. Also explores the mechanisms by which drugs provoke the disease*)

Benecke, H., Lotts, T., Stander, S., 2013. Investigational drugs for pruritus. Expert. Opin. Investig. Drugs 22, 1167-1179. (*Could be read in conjunction with the paper by Ikoma et al. – below*)

Bergstresser, P.R., Taylor, J.R., 1977. Epidermal 'turnover time' – a new examination. Br. J. Dermatol 96, 503-509.

Castela, E., Archier, E., Devaux, S., et al., 2012. Topical corticosteroids in plaque psoriasis: a systematic review of risk of adrenal axis suppression and skin atrophy. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 26 (Suppl. 3), 47-51. (*This is a systemic literature review of the area and an analysis of data from many studies*)

Dunn, L.K., Gaar, L.R., Yentzer, B.A., O'Neill, J.L., Feldman, S.R., 2011. Acitretin in dermatology: a review. J. Drugs Dermatol. 10, 772-782.

Fisher, G.J., Voorhees, J.J., 1996. Molecular mechanisms of retinoid actions in skin. FASEB J. 10, 1002-1013. (*Easy-to-read review of retinoid action in the skin and a discussion of* in vitro *and* in vivo *models of retinoid action*)

Garnock-Jones, K.P., Perry, C.M., 2009. Alitretinoin: in severe chronic hand eczema. Drugs 69, 1625-1634.

Gniadecki, R., Calverley, M.J., 2002. Emerging drugs in psoriasis. Expert Opin. Emerg. Drugs 7, 69-90. (*Deals mainly with biological and anticytokine drugs as potential new therapies*)

Greaves, M.W., Khalifa, N., 2004. Itch: more than skin deep. Int. Arch. Allergy Immunol. 135, 166-172.

Ikoma, A., Steinhoff, M., Stander, S., Yosipovitch, G., Schmelz, M., 2006. The neurobiology of itch. Nat. Rev. Neurosci. 7, 535-547. (*A comprehensive review of the neural pathways and local mediators of pruritus and itch. Excellent diagrams. Highly recommended*)

James, K.A., Burkhart, C.N., Morrell, D.S., 2009. Emerging drugs for acne. Expert Opin. Emerg. Drugs 14, 649-659.

Klinge, S.A., Sawyer, G.A., 2013. Effectiveness and safety of topical versus oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a comprehensive review. Phys. Sportsmed. 41, 64-74.

Naldi, L., Raho, G., 2009. Emerging drugs for psoriasis. Expert Opin. Emerg. Drugs 14, 145-163.

Nolan, K.A., Marmur, E.S., 2012. Over-the-counter topical skincare products: a review of the literature. J. Drugs Dermatol. 11, 220-224.

Orfanos, C.E., Zouboulis, C.C., Almond-Roesler, B., Geilen, C.C., 1997. Current use and future potential role of retinoids in dermatology. Drugs 53, 358-388.

Pastore, S., Gubinelli, E., Leoni, L., Raskovic, D., Korkina, L., 2008. Biological drugs targeting the immune response in the therapy of psoriasis. Biologics 2, 687-697.

Raut, A.S., Prabhu, R.H., Patravale, V.B., 2013. Psoriasis clinical implications and treatment: a review. Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst. 30, 183-216.

Ritter, J.M., 2012. Drugs and the skin: psoriasis. Br. J. Clin. Pharmacol. 74, 393-395. (*Succinct and easily readable introduction to the treatment of psoriasis focusing on the role of cytokines in the disease mechanism and the utility of new biologicals. Good diagram. Highly recommended*)

Roelofzen, J.H., Aben, K.K., Oldenhof, U.T., et al., 2010. No increased risk of cancer after coal tar treatment in patients with psoriasis or eczema. J. Invest. Dermatol. 130, 953-961.

Ryan, C., Abramson, A., Patel, M., Menter, A., 2012. Current investigational drugs in psoriasis. Expert Opin. Investig. Drugs 21, 473-487.

Schoepe, S., Schacke, H., May, E., Asadullah, K., 2006. Glucocorticoid therapy-induced skin atrophy. Exp. Dermatol. 15, 406-420. (*Good review of one of what is one of the main adverse effects of glucocorticoid therapy for skin disorders, together with a discussion of how this can be minimised*)

Schroeter, A., Engelbrecht, T., Neubert, R.H., Goebel, A.S., 2010. New nanosized technologies for dermal and transdermal drug delivery. A review. J. Biomed. Nanotechnol. 6, 511-528.

Tan, X., Feldman, S.R., Chang, J., Balkrishnan, R., 2012. Topical drug delivery systems in dermatology: a review of patient adherence issues. Expert Opin. Drug Deliv. 9, 1263-1271.

Tiberio, R., Bozzo, C., Pertusi, G., et al., 2009. Calcipotriol induces apoptosis in psoriatic keratinocytes. Clin. Exp. Dermatol. 34, 972-974.

Tremezaygues, L., Reichrath, J., 2011. Vitamin D analogs in the treatment of psoriasis: Where are we standing and where will we be going? Dermatoendocrinol. 3, 180-186. (*A very useful account of the biosynthesis and role of vitamin D and the action of its analogues in the regulation of skin inflammation. Recommended*)

Williams, S.C., 2012. New biologic drugs get under the skin of psoriasis. Nat. Med. 18, 638. (*One-pager. Short account of the latest candidate biologicals used in the treatment of psoriasis*)

Yamasaki, K., Gallo, R.L., 2011. Rosacea as a disease of cathelicidins and skin innate immunity. J. Investig. Dermatol. Symp. Proc. 15, 12-15. (*Could be read in conjunction with the paper by Antal et al. – above)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

28 Aparato respiratorio

RESUMEN

Los aspectos básicos de la fisiología de la respiración (regulación del músculo liso de las vías respiratorias y de la vasculatura y las glándulas pulmonares) son considerados como la base para el análisis de las enfermedades pulmonares y su tratamiento. Dedicaremos la mayor parte de este capítulo al asma, tratando en primer lugar su patogenia y, a continuación, los principales fármacos empleados en su tratamiento y prevención, es decir, los broncodilatadores inhalados y los fármacos antiinflamatorios. Asimismo, analizaremos la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). El capítulo incluye breves secciones dedicadas a las urgencias alérgicas, los surfactantes y el tratamiento de la tos. Otras destacadas enfermedades pulmonares, como las infecciones bacterianas (p. ej., tuberculosis y neumonías agudas) y las neoplasias son abordadas en los capítulos 51 y 56, respectivamente, o bien no son tratables farmacológicamente (p. ej., ciertas enfermedades pulmonares ocupacionales e intersticiales). Los antihistamínicos, importantes en el tratamiento de la rinitis alérgica, se tratan en el capítulo 26. La hipertensión pulmonar se analiza en el capítulo 22.

FISIOLOGÍA DE LA RESPIRACIÓN

CONTROL DE LA RESPIRACIÓN

La respiración está controlada por descargas rítmicas espontáneas del centro respiratorio localizado en el tronco de encéfalo, las cuales son moduladas por información procedente de los centros protuberanciales y de zonas más altas del sistema nervioso central (SNC), así como de aferencias vagales procedentes de los pulmones. Diversos factores químicos afectan al centro respiratorio, entre ellos la presión parcial en sangre de dióxido de carbono (P_ACO_2) a través de los quimiorreceptores centrales, y del oxígeno (P_AO_2), a través de los quimiorreceptores de los cuerpos carotídeos.

Se puede superponer un grado de control voluntario sobre la regulación automática de la respiración, para lo que son necesarias ciertas conexiones entre la corteza cerebral y las neuronas motoras que inervan los músculos respiratorios. La poliomielitis bulbar y algunas lesiones del tronco encefálico producen una pérdida del control automático de la respiración sin desaparición de la regulación voluntaria.[1]

REGULACIÓN DE LA MUSCULATURA, LOS VASOS SANGUÍNEOS Y LAS GLÁNDULAS DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS

Los receptores de irritación y las fibras nerviosas aferentes no mielinizadas responden a los irritantes químicos y al aire frío, así como a los mediadores inflamatorios. Las vías eferentes que controlan las vías respiratorias engloban los nervios parasimpáticos colinérgicos y las neuronas inhibidoras no adrenérgicas ni colinérgicas (NANC) (v. capítulo 12). Los mediadores inflamatorios (v. capítulo 17) y otros broncoconstrictores NANC también desempeñan un papel en las enfermedades de las vías respiratorias.

El tono del músculo bronquial influye en la resistencia de las vías respiratorias, la cual se ve afectada igualmente por el estado de la mucosa y por la actividad de las glándulas submucosas secretoras de moco en pacientes con asma y bronquitis. La resistencia de las vías respiratorias se puede determinar de forma indirecta con instrumentos que registran el volumen o el flujo de una espiración forzada. El FEV_1 es el volumen espiratorio forzado en 1 s. La velocidad de flujo espiratorio máximo (VFEM) es el flujo máximo (expresado en l/min) tras una inhalación máxima; resulta más sencillo medir este parámetro en la cabecera del paciente que el FEV_1, con el que presenta una estrecha relación.

VÍAS EFERENTES

Inervación autónoma

Der Velden y Hulsmann (1999) han revisado la inervación autónoma de las vías respiratorias en el ser humano.

Inervación parasimpática. La inervación parasimpática predomina en el músculo liso bronquial. Los ganglios parasimpáticos se hallan en las paredes de los bronquios y los bronquíolos, y las fibras posganglionares inervan el músculo liso de las vías respiratorias, el músculo liso vascular y las glándulas. Hay tres tipos de receptores muscarínicos (M) (v. capítulo 13, tabla 13.2). Los receptores M_3 son los más importantes farmacológicamente. Se localizan en el músculo liso y las glándulas bronquiales, e intervienen en la broncoconstricción y la secreción de mucosidad. Los receptores M_1 están en los ganglios y las células postsinápticas, y facilitan la neurotransmisión mediada por los receptores nicotínicos, mientras que los M_2 son autorreceptores inhibidores que intervienen en la retroalimentación negativa de la liberación de acetilcolina por los nervios colinérgicos posganglionares. La estimulación del vago produce broncoconstricción, especialmente en las vías respiratorias de mayor calibre. La posible relevancia clínica de la heterogeneidad de los receptores muscarínicos de las vías respiratorias se discute más adelante.

Una población diferenciada de nervios NANC (v. capítulo 12) también regula las vías respiratorias. Entre los broncodilatadores liberados por estos nervios cabe citar el *polipéptido intestinal vasoactivo* (v. tabla 12.2) y el *óxido nítrico* (NO; capítulo 20)

Inervación simpática. Los nervios simpáticos inervan los vasos sanguíneos y las glándulas traqueobronquiales, pero no el músculo liso de las vías respiratorias del ser humano. No obstante, los receptores adrenérgicos β, abundan en el músculo liso de las vías respiratorias (así como en los mastocitos, el epitelio, las glándulas y los alvéolos) y los agonistas adrenérgicos β relajan el músculo liso bronquial, inhiben la liberación de mediadores por los mastocitos, y potencian la depuración mucociliar. En el ser humano, casi todos los receptores adrenérgicos β de las vías respiratorias pertenecen al subgrupo β_2.

[1]Se conoce como la maldición de Ondina. Ondina era una ninfa de las aguas que se enamoró de un mortal. Cuando este le fue infiel, el rey de las ninfas acuáticas lanzó sobre él la siguiente maldición: debería permanecer despierto para poder respirar. Cuando el cansancio se apoderó de él y cayó dormido, murió.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Además de la inervación autónoma, las fibras sensitivas no mielinizadas asociadas a los receptores de irritación en los pulmones liberan taquicininas tales como *sustancia P, neurocinina A* y *neurocinina B* (v. capítulos 19 y 42), produciendo *inflamación neurógena.*

RECEPTORES SENSITIVOS Y VÍAS AFERENTES

Los *receptores de estiramiento* de adaptación lenta controlan la respiración a través del centro respiratorio. Las *fibras C* sensitivas no mielinizadas y los *receptores de irritación* de adaptación rápida asociados a fibras mielinizadas vagales desempeñan, igualmente, una función relevante en este proceso.

Los estímulos químicos o físicos provocan tos, broncoconstricción y secreción de mucosidad, al actuar sobre receptores de irritación de fibras mielinizadas en las vías respiratorias superiores y/o sobre receptores de fibras C en las vías respiratorias inferiores. Entre estos estímulos figuran el aire frío y agentes irritantes, como el amoníaco, el dióxido de azufre, el humo de tabaco y el compuesto experimental *capsaicina* (capítulo 42), así como diversos mediadores inflamatorios endógenos.

Regulación de la musculatura, los vasos sanguíneos y las glándulas de las vías respiratorias



Vías aferentes

- Los receptores de irritación y las fibras C responden a sustancias químicas exógenas, mediadores inflamatorios y estímulos físicos (p. ej., aire frío).

Vías eferentes

- Los nervios parasimpáticos provocan broncoconstricción y secreción de mucosidad a través de los receptores M_3.
- Los nervios simpáticos inervan los vasos sanguíneos y las glándulas, pero no el músculo liso de las vías respiratorias.
- Los agonistas de los receptores adrenérgicos β_2 relajan el músculo liso de las vías respiratorias. Esta acción es importante farmacológicamente.
- Los nervios no adrenérgicos ni colinérgicos (NANC) inhibidores relajan el músculo liso de las vías respiratorias mediante la liberación de óxido nítrico y péptido intestinal vasoactivo.
- La excitación de los nervios sensitivos provoca neuroinflamación a través de la liberación de taquicininas: sustancia P y neurocinina A.

NEUMOPATÍAS Y SU TRATAMIENTO

Los síntomas más frecuentes de neumopatía engloban disnea, sibilancias, dolor torácico y tos, acompañados o no de producción de esputo o hemoptisis (presencia de sangre en el esputo). En teoría, el tratamiento se ocupa de la enfermedad de base, aunque en algunos casos solamente es posible el alivio sintomático. El pulmón constituye un importante órgano diana en numerosas enfermedades descritas en otras secciones de esta obra: infecciones (capítulos 51-55), neoplasias malignas (capítulo 56) y enfermedades laborales y reumatológicas; algunos fármacos (p. ej., **amiodarona, metotrexato**) pueden dañar el tejido pulmonar y causar fibrosis pulmonar. La insuficiencia cardíaca origina edema pulmonar (capítulo 22). La enfermedad tromboembólica (capítulo 24) y la hipertensión pulmonar (capítulo 22) influyen en la circulación pulmonar.

En este capítulo, nos centramos en dos importantes trastornos del aparato respiratorio: el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

ASMA BRONQUIAL

El asma es el trastorno crónico más común en niños en los países industrializados, y también es frecuente en adultos. Su prevalencia y su gravedad están aumentando.[2] Es una enfermedad inflamatoria en la que se produce una obstrucción reversible recurrente en las vías respiratorias como respuesta a estímulos irritantes que son excesivamente débiles para afectar a sujetos no asmáticos. La obstrucción suele causar sibilancias y requiere un tratamiento farmacológico, aunque en la evolución del asma se dan remisiones espontáneas. El carácter reversible de la obstrucción de las vías respiratorias del asma contrasta con el de la EPOC, en la que es irreversible o, en el mejor de los casos, reversible de forma incompleta tras la administración de broncodilatadores.

CARACTERÍSTICAS DEL ASMA

Los asmáticos presentan crisis intermitentes de sibilancias, disnea (especialmente para espirar) y, a veces, tos. Como ya se ha explicado, las crisis agudas son reversibles, pero el proceso patológico de base puede evolucionar en pacientes mayores a un estado crónico que remeda a la EPOC en ciertos aspectos.

El asma aguda grave (también llamada *estado asmático*) no es fácil de corregir y provoca hipoxemia. Esta forma, que puede resultar mortal, puede hacer necesaria la hospitalización, ya que requiere un tratamiento precoz y enérgico.

El asma se caracteriza por:

- Inflamación de las vías respiratorias.
- Hiperreactividad bronquial.
- Obstrucción reversible de las vías respiratorias.

El término *hiperreactividad bronquial* se aplica a una sensibilidad anómala ante un amplio abanico de estímulos, como irritantes químicos, aire frío y fármacos estimuladores: todos ellos pueden inducir broncoconstricción. En el asma alérgica, estos rasgos pueden manifestarse debido a la sensibilización a uno o varios alérgenos, pero después las crisis de asma pueden desencadenarse por diversos estímulos, como una virosis, el ejercicio físico (en el que el estímulo puede ser el aire frío y/o la sequedad de las vías respiratorias), y contaminantes atmosféricos, como el dióxido de azufre. La desensibilización inmunitaria a alérgenos como el polen o los ácaros del polvo tiene cierta popularidad en algunos países, pero no ofrece resultados superiores a los de la terapia farmacológica inhalada convencional.

PATOGENIA DEL ASMA

La patogenia del asma engloba factores genéticos y ambientales, y la crisis asmática se compone, en muchos sujetos, de dos fases principales: una fase inmediata y otra tardía (o diferida) (fig. 28.1).

En la patogenia del asma participan muchas células y mediadores, aunque los detalles de los complejos fenómenos implicados continúan siendo objeto de debate (Walter y Holtzman, 2005). La exposición simplificada que se ofrece

[2]William Osler, maestro del siglo xix para los clínicos norteamericanos y británicos, escribió que «el asma llega hasta la ancianidad», en un momento en el cual el fármaco más eficaz que podía recomendar era el humo de los cigarrillos de estramonio, un remedio de herbolario cuyos efectos antimuscarínicos se contrarrestaban por la irritación directa causada por el humo. Su uso se mantuvo en las escuelas privadas inglesas hasta los años cincuenta, como uno de los autores puede atestiguar, para gran envidia de sus colegas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

a continuación pretende constituir una base adecuada para comprender la utilización racional de los fármacos que forman parte del tratamiento del asma.

Los pacientes asmáticos presentan en su mucosa bronquial linfocitos T activados, con un perfil de producción de citocinas propio de linfocitos T colaboradores (Th)2 (v. capítulo 18 y tabla 6.2). No se conocen bien los mecanismos de activación de estas células, pero los alérgenos podrían representar uno de ellos (fig. 28.2). Las citocinas Th2 liberadas realizan estas acciones:

- Atraer otros granulocitos inflamatorios, en particular eosinófilos, hacia la superficie de la mucosa. La interleucina (IL) 5 y el factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos sensibilizan a los eosinófilos para que sinteticen cisteinil-leucotrienos (v. capítulo 17) y secreten gránulos de proteínas que ocasionan daños al epitelio. Estas lesiones están implicadas en la hiperreactividad bronquial.
- Favorecen la síntesis de inmunoglobulina (Ig)E y la reactividad en algunos pacientes asmáticos (la IL-4 y la IL-13 «desvían» a los linfocitos B hacia la síntesis de IgE, e inducen la expresión de receptores de IgE en los mastocitos y los eosinófilos; de igual modo, potencian la adhesión de los eosinófilos al endotelio).

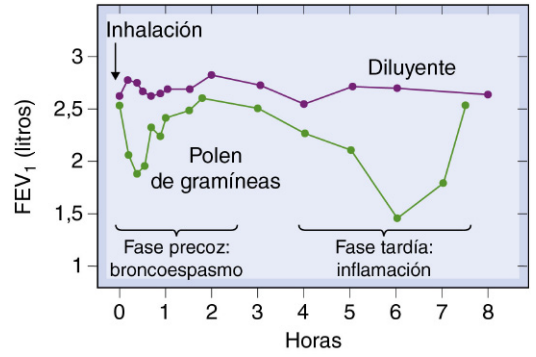


Fig. 28.1 **Las dos fases del asma puestas de manifiesto por las variaciones del volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV_1) tras la inhalación de polen de gramíneas en un sujeto alérgico.** *(Tomado de Cockcroft DW 1983 Lancet ii, 253.)*

Además de estos mecanismos, algunos asmáticos presentan *atopia,* es decir, elaboran IgE específica para un alérgeno, la cual se une a los mastocitos en las vías respiratorias. El alérgeno inhalado se entrecruza con moléculas de IgE de los mastocitos, lo que estimula su desgranulación para liberar histamina y leucotrieno B_4; estas actúan como potentes broncoconstrictores a los que los asmáticos presentan una especial sensibilidad, como consecuencia de la hiperreactividad de las vías respiratorias. Este fenómeno podría explicar la reagudización del asma en sujetos atópicos expuestos a un alérgeno. La eficacia del **omalizumab** (un anticuerpo frente a IgE; v. más adelante 351) permite destacar la importancia de la IgE en la patogenia del asma y en otros trastornos alérgicos. Igualmente, los gases nocivos (dióxido de azufre, ozono) y la deshidratación de las vías respiratorias pueden inducir la desgranulación de los mastocitos.

A menudo, los médicos distinguen entre el asma atópica o «extrínseca» y el asma no atópica o «intrínseca»; en esta obra nos inclinamos por los términos alérgica y no alérgica.

Fase inmediata de la crisis asmática

En el asma alérgica, la fase inmediata (es decir, la respuesta inicial a la provocación con el alérgeno) aparece bruscamente y se debe principalmente a un espasmo del músculo liso bronquial. La interacción del alérgeno con la IgE unida a los mastocitos induce la liberación de histamina, leucotrieno B_4 y prostaglandina (PG) D_2 (capítulo 17).

Otros mediadores liberados son: IL-4, IL-5, IL-13, proteína inflamatoria de macrófagos-1α y factor de necrosis tumoral (TNF)-α.

Varias quimiotaxinas y quimiocinas (v. capítulo 18) atraen a los leucocitos, especialmente a los eosinófilos y los monocitos, lo que prepara el terreno para la fase tardía (fig. 28.3).

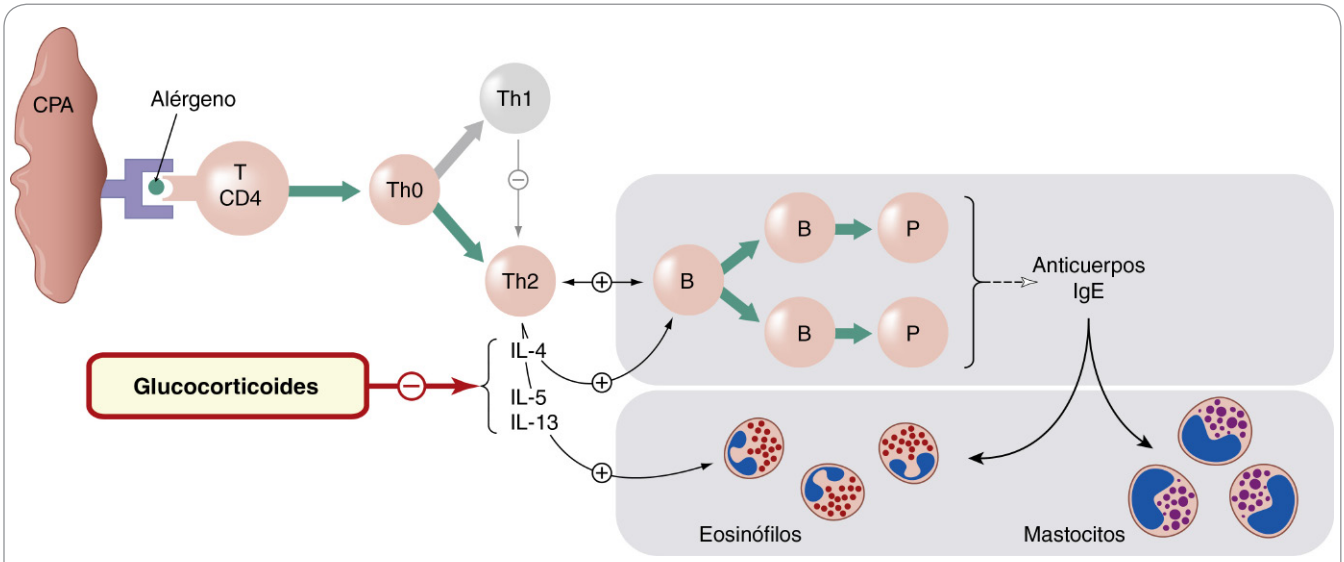


Fig. 28.2 **Función de los linfocitos T en el asma alérgica.** En individuos genéticamente predispuestos, el alérgeno (círculo verde) interacciona con células dendríticas y linfocitos T $CD4^+$, dando lugar al desarrollo de linfocitos Th0, lo que origina un clon de linfocitos Th2. Entonces estos: 1) generan un ambiente de citocinas que dirige a los linfocitos B/células plasmáticas hacia la síntesis y liberación de inmunoglobulina E (IgE); 2) generan citocinas, como interleucina 5 (IL-5), que favorecen la diferenciación y activación de los eosinófilos, y 3) sintetizan diversas citocinas (p. ej., IL-4 e IL-13) que inducen la expresión de receptores de IgE. Los glucocorticoides inhiben la acción de las citocinas especificadas. B, linfocito B; CPA, célula dendrítica presentadora de antígenos; P, célula plasmática; Th, linfocito T colaborador.

Asma

- El asma se define como una obstrucción reversible y recurrente del flujo a través de las vías respiratorias, con crisis con sibilancias, disnea y, a menudo, tos nocturna. Las crisis graves originan hipoxemia y pueden poner en peligro la vida del paciente.
- Como características distintivas cabe citar:
  - Inflamación de las vías respiratorias, la cual provoca:
  - Hiperreactividad bronquial, la cual da lugar a:
  - Obstrucción reversible y recurrente de las vías respiratorias.
- La patogenia implica la exposición de sujetos genéticamente vulnerables a alérgenos; la activación de los linfocitos Th2 y la síntesis de citocinas promueven:
  - La diferenciación y la activación de eosinófilos.
  - La síntesis y la liberación de IgE.
  - La expresión de receptores de IgE por los mastocitos y los eosinófilos.
- Entre los mediadores más importantes se encuentran los leucotrienos B_4 y los cisteinil-leucotrienos (C_4 y D_4); las interleucinas IL-4, IL-5, IL-13; y proteínas eosinófilas que dañan los tejidos.
- Los fármacos antiasmáticos comprenden:
  - Broncodilatadores.
  - Antiinflamatorios.
- El tratamiento se vigila al medir el volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV_1) o la velocidad de flujo espiratorio máximo y, en la enfermedad grave aguda, la saturación de oxígeno y la gasometría arterial.

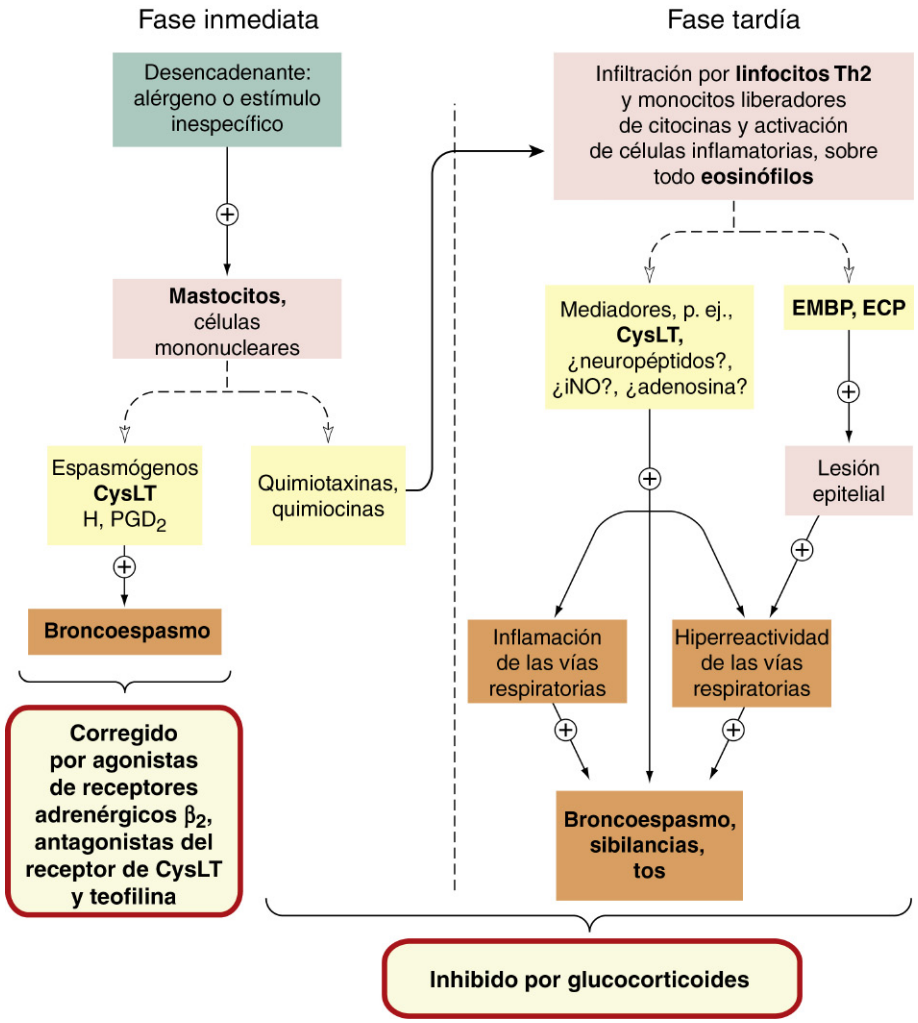


Fig. 28.3 Fases inmediata y tardía del asma, y acción de los principales fármacos. Se destacan los mediadores y las células más importantes. CysLT, cisteinil-leucotrienos (leucotrienos C_4 y D_4); EMBP, proteína básica principal eosinófila; ECP, proteína catiónica eosinófila; H, histamina; iNO, óxido nítrico inducido. (Para más información sobre las citocinas y quimiocinas derivadas de los linfocitos Th2, véanse los capítulos 17 y 6, y la figura 6.4.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

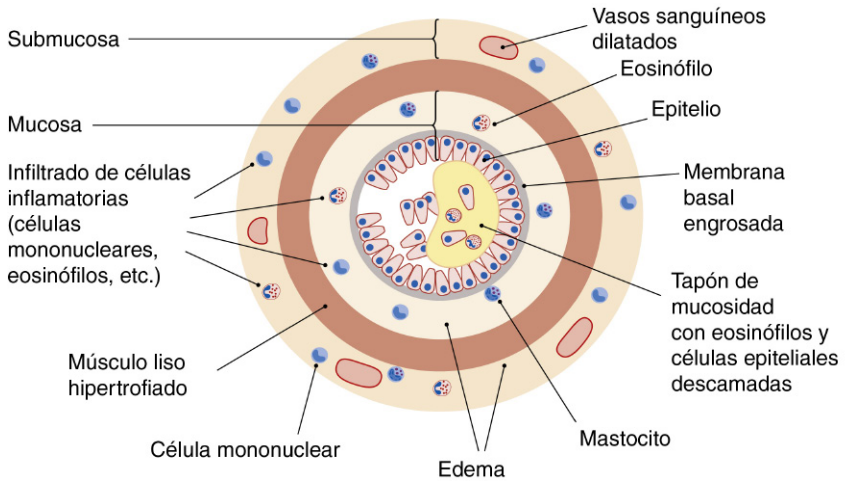


Fig. 28.4 **Esquema del corte transversal de un bronquíolo donde se observan los cambios provocados por el asma crónica grave.** Los diversos elementos no están representados a escala.

Fase tardía

La fase tardía o de respuesta retardada (v. figs. 28.1 y 28.3) puede ser nocturna. Se trata, en esencia, de una reacción inflamatoria progresiva, cuyo inicio tiene lugar a lo largo de la primera fase y en la que reviste una especial importancia la llegada de los linfocitos Th2. Entre las células inflamatorias se encuentran los eosinófilos activados. Estas células liberan cisteinil-leucotrienos, interleucinas IL-3, IL-5 e IL-8, y las proteínas tóxicas *proteína catiónica eosinófila, proteína básica principal* y *neurotoxina derivada de eosinófilos*. Estas sustancias tienen una función señalada en la fase tardía, ya que ocasionan daños al epitelio y provocan su desaparición. Otros posibles mediadores del proceso inflamatorio de la fase tardía son la adenosina (que actúa sobre el receptor A_1; v. capítulo 16), el NO inducido (v. capítulo 20) y los neuropéptidos (v. capítulo 18).

Los factores de crecimiento liberados por las células inflamatorias actúan sobre las células del músculo liso, produciendo hipertrofia e hiperplasia, y el propio músculo liso puede liberar mediadores proinflamatorios y factores de crecimiento (capítulos 5 y 18). La figura 28.4 muestra un esquema de los cambios que tienen lugar en los bronquíolos. La pérdida de células epiteliales implica que los receptores de irritación y las fibras C son más accesibles a los estímulos irritantes, un importante mecanismo en la hiperreactividad bronquial.

Asma «sensible al ácido acetilsalicílico»

▼ Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), sobre todo el **ácido acetilsalicílico,** pueden desencadenar una crisis asmática en personas sensibilizadas. El asma sensible al ácido acetilsalicílico (capítulo 26) es una variante relativamente infrecuente (<10% de los asmáticos) y, a menudo, se asocia a la presencia de pólipos nasales. Los sujetos sensibles a un AINE suelen serlo también a otros inhibidores de la ciclooxigenasa (COX) sin relación química, como el **paracetamol** (capítulo 26) en algunos casos. Están implicadas anomalías de la producción y la sensibilidad a los leucotrienos. Los pacientes afectados por asma sensible al ácido acetilsalicílico producen una mayor cantidad de cisteinil-leucotrienos y sus vías respiratorias presentan una mayor hiperreactividad a los cisteinil-leucotrienos que los asmáticos que toleran este fármaco. La hiperreactividad de las vías respiratorias refleja la mayor expresión de receptores de cisteinil-leucotrienos en las células inflamatorias, expresión que en condiciones normales está regulada a la baja por desensibilización al ácido acetilsalicílico. Asimismo, el ácido acetilsalicílico y otros compuestos similares activan directamente los eosinófilos y los mastocitos en estos pacientes a través de mecanismos independientes de la IgE.

FÁRMACOS UTILIZADOS PARA TRATAR Y PREVENIR EL ASMA

Existen dos clases de fármacos antiasmáticos: *broncodilatadores* y *antiinflamatorios*. Los broncodilatadores invierten el broncoespasmo de la fase inmediata; los antiinflamatorios inhiben o evitan los componentes inflamatorios de ambas fases (v. fig. 28.3). Estas dos clases no se excluyen mutuamente: algunos fármacos clasificados como broncodilatadores ejercen también un cierto efecto antiinflamatorio.

El uso óptimo de estos fármacos es complejo. En directrices sobre el abordaje del asma (BTS/SIGN, 2012) se especifican cinco pasos terapéuticos para niños y adultos con asma crónica. La enfermedad muy leve se puede controlar con un broncodilatador de acción corta (**salbutamol** o **terbutalina**) solo (paso 1), pero se debe añadir un glucocorticoide inhalado si el paciente requiere este tratamiento más de una vez al día (paso 2). Si este abordaje no logra controlar el asma, en el paso 3 se añade un broncodilatador de acción prolongada (**salmeterol** o **formoterol**); esta medida permite prescindir de dosis más altas de glucocorticoides inhalados. La **teofilina** y los antagonistas de los leucotrienos, como el **montelukast,** permiten también prescindir de dosis mayores de glucocorticoides, pero su fiabilidad es inferior. En sujetos que continúan sintomáticos, se añade cualquiera de estos compuestos (paso 4) y/o se incrementa la dosis de glucocorticoides inhalados hasta el valor máximo recomendado. El paso 5 es la adición de un glucocorticoide oral normal (p. ej., **prednisolona**). Los glucocorticoides son el componente clave del tratamiento, ya que son los únicos antiasmáticos que inhiben de manera potente la activación de los linfocitos T y, por tanto, la respuesta inflamatoria en las vías respiratorias del asmático. El **cromoglicato** (v. más adelante) solo produce un efecto débil y rara vez se utiliza en la actualidad.

BRONCODILATADORES

Los principales fármacos que se emplean como broncodilatadores son los agonistas de los receptores adrenérgicos β_2; otros son la **teofilina,** los antagonistas de receptores de cisteinil-leucotrienos y los antagonistas de los receptores muscarínicos.

Agonistas de los receptores adrenérgicos β_2

Los agonistas de los receptores adrenérgicos β_2 se estudian en el capítulo 14. Su efecto principal en el asma es la dilatación de los bronquios mediante una acción directa sobre los receptores adrenérgicos β_2 del músculo liso. Al actuar como antagonistas fisiológicos de los broncoconstrictores (v. capítulo 2), relajan el músculo bronquial independientemente de los espasmogénicos implicados. Inhiben la liberación de mediadores por los mastocitos y de TNF-α por los monocitos, y favorecen la eliminación de la mucosidad mediante su acción sobre los cilios.

Fármacos antiasmáticos: broncodilatadores

- Los agonistas de los receptores adrenérgicos β_2 (p. ej., **salbutamol**) son fármacos de primera elección (para más detalles, v. capítulo 14).
  - Actúan como antagonistas fisiológicos de los mediadores espasmogénicos, pero su efecto es escaso o nulo sobre la hiperreactividad bronquial.
  - El salbutamol se administra mediante inhalación; sus efectos comienzan inmediatamente y duran 3-5 h; también puede administrarse en infusión intravenosa en el estado asmático.
  - El **salmeterol** o el **formoterol** se administran de forma regular mediante inhalación; su duración de acción es de 8-12 h.
- **Teofilina** (a menudo, en forma de **aminofilina**):
  - Es una metilxantina.
  - Inhibe la fosfodiesterasa y bloquea los receptores de adenosina.
  - Presenta una ventana terapéutica estrecha; entre las reacciones adversas figuran la arritmia cardíaca, las convulsiones y las alteraciones gastrointestinales.
  - Se administra por vía intravenosa (en infusión lenta) en el estado asmático, o por vía oral (en preparaciones de liberación prolongada) como complemento de los glucocorticoides inhalados y los agonistas de los receptores adrenérgicos β_2 de acción prolongada (paso 4).
  - Se metaboliza en el hígado por P450; la disfunción hepática y las infecciones víricas aumentan su concentración y su semivida plasmática (normalmente, alrededor de 12 h).
  - Presenta interacciones importantes con otros fármacos; algunos (p. ej., ciertos antibióticos) producen un aumento de la semivida de la **teofilina,** mientras que otros (p. ej., antiepilépticos) la acortan.
- Los antagonistas del receptor de cisteinil-leucotrienos (p. ej., **montelukast**) son fármacos de tercera línea en el asma. Estos compuestos:
  - Compiten con los cisteinil-leucotrienos en los receptores $CysLT_1$.
  - Son útiles principalmente como tratamiento complementario de los glucocorticoides inhalados y los agonistas de los receptores adrenérgicos β_2 de acción prolongada (paso 4).

Los agonistas de los receptores adrenérgicos β_2 suelen administrarse mediante inhalación de aerosol, polvo o solución nebulizada (es decir, una solución que se ha convertido en una nube o neblina de finas gotas), aunque algunos pueden usarse por vía oral o en inyección. Los aerosoles incluyen inhaladores con dosímetros.

En el asma se usan dos clases de agonistas de los receptores β_2:

- Fármacos de acción corta, como el **salbutamol** y la **terbutalina.** Se administran mediante inhalación; su efecto máximo aparece al cabo de 30 min y su acción dura entre 3 y 5 h; generalmente se toman «a demanda» para controlar los síntomas.
- Fármacos de acción prolongada: por ejemplo, el **salmeterol** y el **formoterol.** Se administran mediante inhalación y la duración de su acción es de 8-12 h. No se utilizan «a demanda», sino a intervalos regulares, dos veces al día; constituyen un tratamiento complementario en sujetos cuyas crisis no se controlan suficientemente con glucocorticoides.

Efectos adversos

Los efectos adversos de los agonistas de los receptores β_2 se deben a su absorción sistémica y se abordan en el capítulo 14. En el asma, la reacción adversa más frecuente es el *temblor;* otros efectos adversos son la *taquicardia* y las *arritmias cardíacas.*

Aplicaciones clínicas de los agonistas de los receptores adrenérgicos β_2 como broncodilatadores

- Fármacos de acción corta (**salbutamol** o **terbutalina,** por lo general mediante inhalación) para prevenir o tratar las sibilancias en sujetos con una enfermedad obstructiva reversible de las vías respiratorias.
- Fármacos de acción prolongada **(salmeterol, formoterol)** para prevenir el broncoespasmo (p. ej., durante la noche o con el ejercicio) en pacientes que necesitan tratamiento broncodilatador crónico.

Metilxantinas (v. capítulos 16 y 48)

La **teofilina** (1,3-dimetilxantina), que puede emplearse también en forma de teofilina etilenodiamina (conocida como **aminofilina**), es el fármaco más importante de este grupo y se ha utilizado durante mucho tiempo como broncodilatador.[3] Aquí la consideramos en el contexto de la enfermedad respiratoria, que actualmente supone su único uso terapéutico.

Mecanismo de acción

El mecanismo de la teofilina aún no se conoce. El efecto relajante del músculo liso se ha atribuido a la inhibición de las isoenzimas de la fosfodiesterasa (PDE), con el consiguiente aumento de AMPc y/o GMPc (v. capítulo 4, fig. 4.10). Sin embargo, las concentraciones necesarias para inhibir las enzimas aisladas superan el intervalo terapéutico de concentraciones plasmáticas.

El antagonismo competitivo con *adenosina* en los receptores de adenosina A_1 y A_2 (capítulo 16) puede estar implicado, aunque el inhibidor de la PDE **emprofilina,** un broncodilatador potente, no es un antagonista de adenosina.

La PDE de tipo IV desempeña un papel en las células inflamatorias, y las metilxantinas podrían ejercer algunos efectos

[3]Hace más de 200 años William Withering recomendó «el café muy fuerte» como remedio frente al asma. El café contiene cafeína, una metilxantina relacionada.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

antiinflamatorios. (El **roflumilast,** un inhibidor de la PDE de tipo IV, se describe posteriormente con relación a la EPOC.)

La teofilina activa la *histona desacetilasa* (HDAC) y, en consecuencia, puede revertir la resistencia a los efectos antiinflamatorios de los glucocorticoides (Barnes, 2006).

Las metilxantinas estimulan el SNC (capítulo 48), y la estimulación respiratoria puede resultar beneficiosa en pacientes con EPOC y respiración reducida que induce retención de CO_2. La **cafeína** desempeña un papel específico en el tratamiento de la hipoventilación en prematuros (v. capítulo 48).

Efectos adversos

Cuando se utiliza teofilina en asmáticos, sus efectos en otros sistemas (sistema nervioso central [SNC], cardiovascular, digestivo y urinario) son efectos secundarios no deseados (p. ej., insomnio, nerviosismo). El intervalo de concentraciones plasmáticas terapéuticas oscila entre 30-100 μmol/l y las reacciones adversas son más frecuentes con concentraciones mayores de 110 μmol/l; así, la ventana terapéutica es relativamente estrecha. La medición de la concentración plasmática de aminofilina es conveniente para optimizar su posología. Si la concentración plasmática supera 200 μmol/l pueden aparecer efectos cardiovasculares y del SNC de carácter grave. El efecto secundario cardiovascular más grave son las *arritmias* (especialmente durante la administración intravenosa de aminofilina), que pueden tener consecuencias mortales. Con concentraciones equivalentes o ligeramente superiores al límite superior del intervalo terapéutico, pueden producirse *convulsiones,* que pueden ser mortales en sujetos con insuficiencia respiratoria debida a asma grave. Para optimizar la dosis es útil monitorizar la concentración de teofilina plasmática.

Aplicaciones clínicas de la teofilina

- Añadida a los glucocorticoides en pacientes con asma que no responde suficientemente a los agonistas de los receptores adrenérgicos β_2.
- Añadida a los glucocorticoides en la EPOC.
- Por vía intravenosa (como **aminofilina,** una combinación de **teofilina** y **etilenodiamina** de mayor solubilidad en agua) en el asma grave aguda.

Aspectos farmacocinéticos

La teofilina se administra por vía oral en preparaciones de liberación prolongada. La aminofilina puede administrarse, además, mediante la inyección intravenosa lenta de una dosis de carga seguida de una infusión intravenosa.

La teofilina se absorbe bien en el tubo digestivo. Es metabolizada por el sistema hepático P450 y su semivida de eliminación es de unas 8 h en adultos, aunque varía ampliamente en distintos sujetos. La semivida aumenta en las hepatopatías, la insuficiencia cardíaca y las infecciones víricas, y disminuye en grandes fumadores (debido a la inducción enzimática). Los efectos adversos tienen relevancia clínica: los fármacos que estimulan las enzimas del sistema P450 (como la **rifampicina,** la **fenitoína** y la **carbamacepina**) disminuyen la concentración plasmática de teofilina. Los inhibidores de este sistema enzimático, como la **eritromicina,** la **claritromicina,** el **ciprofloxacino,** el **diltiacem** y el **fluconazol** provocan un aumento de la concentración. Este es un elemento relevante a la vista de la estrecha ventana terapéutica de este fármaco; se suele instaurar antibioterapia (p. ej., claritromicina) tras el ingreso hospitalario de un asmático en el que una infección torácica ha desencadenado una crisis grave, y cuando no se modifica la dosis de teofilina pueden aparecer efectos tóxicos significativos.

Antagonistas de los receptores muscarínicos

Los antagonistas de los receptores muscarínicos se tratan en el capítulo 13. El principal compuesto usado como broncodilatador es el **ipratropio.** Rara vez se administra de forma regular en el asma, pero puede resultar útil frente a la tos causada por estímulos irritantes en estos pacientes.

El ipratropio es un derivado cuaternario de la atropina. No discrimina entre los subtipos de receptores muscarínicos (v. capítulo 13) y es posible que la inhibición de los autorreceptores M_2 de los nervios colinérgicos potencie la liberación de acetilcolina y reduzca la eficacia del antagonismo sobre los receptores M_3 del músculo liso. No es muy eficaz en la prueba de provocación con alérgenos, pero inhibe el aumento de la secreción de mucosidad en el asma y puede aumentar la depuración mucociliar de las secreciones bronquiales. No tiene efecto sobre la fase inflamatoria tardía del asma.

El ipratropio se administra en aerosoles. Al ser un compuesto de amonio cuaternario, es una molécula muy polar y no pasa fácilmente a la circulación (capítulo 8), por lo que limita los efectos sistémicos. Su efecto máximo aparece a los 30 min de la inhalación y dura 3-5 h. Origina pocos efectos adversos y, por lo general, es un fármaco seguro y bien tolerado. Puede combinarse con agonistas de los receptores adrenérgicos β_2. Véase el cuadro clínico que aparece más adelante para consultar sus aplicaciones clínicas. El **tiotropio** es similar; se trata de un fármaco de acción prolongada utilizado en el tratamiento de mantenimiento de la EPOC (v. más adelante).

Aplicaciones clínicas de los antagonistas inhalados de los receptores muscarínicos (p. ej., ipratropio)

- En el asma, como complemento de los agonistas de los receptores adrenérgicos β_2 y los glucocorticoides.
- En algunos sujetos afectados por EPOC, en particular los fármacos de acción prolongada (como el **tiotropio**).
- En el broncoespasmo desencadenado por antagonistas de los receptores adrenérgicos β_2.

Antagonistas de los receptores de cisteinil-leucotrienos

Los cisteinil-leucotrienos (LTC_4, LTD_4 y LTE_4) actúan sobre los receptores *CysLT*$_1$ y *CysLT*$_2$ (v. capítulo 17), que se expresan en la mucosa del aparato respiratorio y en las células inflamatorias que la infiltran, pero cuya relevancia funcional se desconoce. Los fármacos «lukast» (**montelukast** y **zafirlukast**) solo antagonizan los receptores $CysLT_1$.

Los lukasts reducen las reacciones agudas asociadas al ácido acetilsalicílico en pacientes sensibles, aunque en la práctica clínica no se ha demostrado que dispongan de una eficacia especial en el asma sensible a este fármaco (v. anteriormente). Inhiben el asma inducida por el ejercicio y reducen las respuestas precoz y tardía a alérgenos inhalados. Relajan las vías respiratorias en el asma leve y, aunque son menos efectivos que el salbutamol, presentan efecto aditivo con él. Reducen la eosinofilia del esputo, pero de momento no se dispone de pruebas fehacientes de que modifiquen el proceso inflamatorio primordial del asma crónica.

Los lukasts se toman por vía oral, en combinación con un glucocorticoide inhalado. Suelen ser bien tolerados y sus principales efectos adversos son cefalea y trastornos gastrointestinales.

Antagonistas del receptor histamínico H_1

Aunque los mediadores de los mastocitos participan en la fase inmediata del asma alérgica (v. fig. 28.3) y en algunas formas de

asma inducida por el ejercicio, los antagonistas de los receptores histamínicos H_1 no se utilizan de manera sistemática en el tratamiento. No obstante podrían presentar una eficacia moderada en el asma atópica leve, en particular en la desencadenada por la liberación aguda de histamina en pacientes con una alergia simultánea, como rinitis alérgica grave.

ANTIINFLAMATORIOS

Glucocorticoides

Los glucocorticoides (v. capítulo 33) son los principales fármacos utilizados para el asma por su acción antiinflamatoria. No son broncodilatadores, aunque evitan la progresión del asma crónica y son eficaces en el tratamiento del asma aguda grave (v. cuadro clínico, más adelante).[4]

Acciones y mecanismo de acción

El fundamento de la acción antiinflamatoria de los glucocorticoides se estudia en el capítulo 33. Una acción importante, relevante en el asma, es la limitación de la proliferación clonal de linfocitos Th por reducción de la transcripción del gen de la IL-2 y de la formación de citocinas, en especial de las sintetizadas por los Th2, que reclutan y activan los eosinófilos y estimulan la síntesis de IgE y la expresión de receptores de IgE. Al inhibir la inducción de la COX-2 (capítulo 17, fig. 17.1), los glucocorticoides inhiben también la producción de los vasodilatadores PGE_2 y PGI_2. A través de la inducción de la *anexina 1*,[5] podrían inhibir la síntesis de los leucotrienos y del factor activador de plaquetas, aunque actualmente no existen pruebas directas de la participación de la anexina en los efectos terapéuticos de los glucocorticoides en el asma en el ser humano.

Los glucocorticoides inhiben la acumulación de eosinófilos en el pulmón inducida por la alergia. Regulan al alza los receptores adrenérgicos β_2, reducen la permeabilidad microvascular y disminuyen de forma indirecta la liberación de mediadores por los eosinófilos a través de la inhibición de la síntesis de citocinas (como la IL-5 y el factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos) que activan a los eosinófilos. La reducción de la síntesis de IL-3 (la citocina que regula la producción de mastocitos) puede explicar por qué el tratamiento crónico con glucocorticoides provoca finalmente una disminución de mastocitos en la mucosa respiratoria, suprimiendo así la respuesta precoz a los alérgenos y el ejercicio.

A veces, los glucocorticoides no son eficaces, incluso administrados en dosis altas, por motivos que no se conocen bien. Diversos mecanismos individuales pueden estar implicados en la resistencia a los glucocorticoides. El fenómeno se ha relacionado con el número receptores de glucocorticoides, aunque en algunos casos intervienen claramente otros mecanismos; por ejemplo, la reducción de la actividad de la enzima *histona desacetilasa* (HDAC) puede ser relevante en fumadores de cigarrillos.

Los principales fármacos utilizados son la **beclometasona,** la **budesonida,** la **fluticasona,** la **mometasona** y la **ciclesonida.** Se administran mediante un inhalador con dosímetro y su efecto pleno sobre la hiperreactividad bronquial se alcanza después de varias semanas o meses de tratamiento. Los glucocorticoides orales (capítulo 33) se reservan para los pacientes más graves.

Aplicaciones clínicas de los glucocorticoides en el asma



- En los pacientes que requieren broncodilatadores de forma continua debe considerarse el tratamiento con glucocorticoides (p. ej., con **beclometasona** inhalada).
- Los pacientes con afectación más grave se tratan con fármacos inhalados de mayor potencia (p. ej., **budesonida**).
- Los pacientes con una reagudización asmática pueden requerir **hidrocortisona** por vía intravenosa y **prednisolona** por vía oral.
- Puede ser necesario un «ciclo de rescate» con prednisolona por vía oral en cualquier fase de la enfermedad en caso de empeoramiento clínico.
- Algunos pacientes con asma grave requieren un tratamiento prolongado con prednisolona por vía oral, además de broncodilatadores y glucocorticoides inhalados.

Efectos adversos

Los efectos adversos de los esteroides inhalados son infrecuentes. Pueden aparecer candidiasis bucofaríngea (capítulo 53; los linfocitos T revisten un importante papel en la protección frente a las micosis), irritación faríngea y disfonía, pero su frecuencia disminuye al utilizar dispositivos «espaciadores» que reducen la acumulación del fármaco en la bucofaringe y la aumentan en las vías respiratorias. Las dosis altas regulares de glucocorticoides inhalados pueden provocar supresión suprarrenal, especialmente en niños, por lo que tendrían que portar una tarjeta que indique que reciben esteroides (capítulo 33). Esta complicación se asocia con una frecuencia menor a la administración de fluticasona, mometasona y ciclesonida, ya que la absorción de estos fármacos en el tubo digestivo es deficiente y se someten a un metabolismo presistémico casi completo. Los efectos adversos de los glucocorticoides orales se enumeran en el capítulo 33 y figura 33.7.

Cromoglicato y nedocromilo

Estos dos fármacos, de estructura química y propiedades similares apenas se utilizan en el tratamiento actual del asma. A pesar de su favorable perfil de seguridad, solo ejercen unos efectos antiinflamatorios débiles y de corta duración. Se administran mediante inhalación como aerosoles o polvo seco, y se pueden aplicar por vía tópica en la conjuntivitis o la rinitis alérgicas. No actúan como broncodilatadores, por lo que no ejercen efectos directos sobre el músculo liso ni inhiben las acciones de ninguno de los compuestos estimulantes de músculo liso conocidos hasta ahora. Su administración profiláctica permite reducir las respuestas asmáticas inmediata y tardía, y la hiperreactividad bronquial.

No se conocen bien sus mecanismos de acción. El cromoglicato es un «estabilizador de la membrana del mastocito» que impide la liberación de histamina por estas células. Sin embargo, su acción en el asma no se basa en este efecto, puesto que otras moléculas que inhiben la liberación de histamina por los mastocitos de forma más potente que cromoglicato son ineficaces frente al asma.

El cromoglicato deprime los reflejos neuronales exagerados, que son desencadenados por la estimulación de los «receptores de irritación», inhibe la respuesta de las fibras C sensibles a capsaicina y puede inhibir la liberación de citocinas por parte de linfocitos T. Se han descrito otros efectos, de importancia poco clara, sobre las células inflamatorias y los mediadores implicados en el asma.

[4]En el año 1900, Solis-Cohen refirió que las suprarrenales bovinas desecadas tenían actividad antiasmática. Observó que el extracto no servía de forma aguda «para atajar el paroxismo», sino que era «útil para prevenir la recidiva de los paroxismos». Aunque ha sido considerada equivocadamente como la primera referencia al efecto de la adrenalina, esta astuta observación representa probablemente la primera cita sobre la eficacia de los glucocorticoides en el asma.

[5]Llamada anteriormente lipocortina 1, la nomenclatura se modificó en concordancia con los datos genómicos más recientes, que indican que esta familia ¡englobaría alrededor de 30 miembros!

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Fármacos antiasmáticos: antiinflamatorios

Glucocorticoides (para más detalles, v. capítulo 32)

- Reducen el componente inflamatorio del asma crónica y salvan la vida del paciente en el estado asmático (asma aguda grave).
- No evitan la respuesta inmediata al alérgeno u otro agente desencadenante.
- El mecanismo de acción consiste en disminución de la formación de citocinas, sobre todo de las generadas por los linfocitos Th2, disminución de la activación de los eosinófilos y otras células inflamatorias.
- Se administran mediante inhalación (p. ej., **beclometasona**); los efectos adversos sistémicos son infrecuentes cuando se administran dosis moderadas, pero pueden provocar candidiasis oral y trastornos de la voz. Las dosis altas provocan efectos sistémicos, aunque son menos probables en el caso de **mometasona** debido a su metabolismo presistémico. En el asma con empeoramiento progresivo, se administran también glucocorticoides orales (p. ej., **prednisolona**) o bien **hidrocortisona** por vía intravenosa.

Tratamiento frente a IgE

El **omalizumab** es un anticuerpo monoclonal humanizado frente a IgE. Es un compuesto eficaz en pacientes aquejados de asma alérgica o rinitis alérgica. Reviste un notable interés teórico (v. revisión de Holgate et al., 2005), aunque es costoso y aún no se ha definido bien su papel en el tratamiento.

ASMA AGUDA GRAVE (ESTADO ASMÁTICO)

El asma aguda grave es una urgencia médica que requiere hospitalización. Su tratamiento incluye oxigenoterapia (en concentraciones altas, por lo general ≥60%), inhalación de salbutamol mediante nebulizador, e hidrocortisona por vía intravenosa seguida de un ciclo de prednisolona por vía oral. Algunas veces se complementa con ipratropio nebulizado, salbutamol intravenoso o aminofilina, y antibióticos (en caso de infección bacteriana). El estado del paciente se controla mediante mediciones del VFEM o el FEV_1, la gasometría arterial y la saturación de oxígeno.

URGENCIAS ALÉRGICAS

La *anafilaxia* (capítulo 6) y el *angioedema* son urgencias médicas debidas a la obstrucción aguda de las vías respiratorias; la **adrenalina** es un fármaco que puede salvar la vida en estos casos. Se administra por vía intramuscular (o intravenosa, como en la anafilaxia asociada a la anestesia general). Los pacientes con riesgo de anafilaxia aguda, como aquellos con alergias alimentarias o a picaduras de insectos, pueden autoadministrarse adrenalina por vía intramuscular con una jeringuilla precargada. De igual modo, está indicada la utilización de oxígeno, un antihistamínico como la **clorfenamina** e hidrocortisona.

El angioedema es una tumefacción focal intermitente de la piel u órganos intraabdominales provocada por la salida de plasma desde los capilares. Suele ser un trastorno leve e «idiopático», pero puede formar parte de reacciones alérgicas agudas en las que suele acompañarse de urticaria –«habones»– producida por la liberación de histamina por los mastocitos. Puede provocar la muerte cuando se encuentra afectada la laringe; la inflamación en la cavidad peritoneal puede ser muy dolorosa y remedar una urgencia quirúrgica. Puede deberse a fármacos, en especial a los *inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina* –posiblemente por bloqueo de la inactivación de péptidos como bradicinina (capítulo 18)– y al ácido acetilsalicílico y compuestos relacionados en pacientes sensibles al primero (v. capítulo 26). La forma hereditaria se asocia a la ausencia de inhibidores de la esterasa de C1, una enzima que degrada el componente C1 del complemento (v. capítulo 6). Se pueden utilizar el **ácido tranexámico** (capítulo 24) o el **danazol** (capítulo 35) para prevenir las crisis en pacientes con edema angioneurótico hereditario. La administración de un inhibidor de la esterasa de C1 parcialmente purificado o plasma fresco, con antihistamínicos y glucocorticoides, interrumpe las crisis agudas. El **icatibant,** un péptido antagonista de los receptores B_2 de bradicinina (capítulo 18) es eficaz en el tratamiento de las crisis agudas de angioedema hereditario. Se administra por vía subcutánea y puede causar náuseas, dolor abdominal y congestión nasal.

ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es un destacado problema sanitario a escala mundial; se estima que en 2012 ya se situaba como tercera causa de muerte más frecuente. Su causa principal es el tabaquismo, y su incidencia está aumentando en los países en desarrollo. La contaminación del aire, otro importante factor etiológico, es cada vez más frecuente, por lo que existe una enorme demanda de fármacos eficaces. A pesar de todo, la EPOC ha sido objeto de una atención menor que el asma. El resurgimiento del interés por nuevos abordajes terapéuticos (v. Barnes, 2008) aún debe dar sus frutos, aunque se dispone de diversas opciones prometedoras.

Características clínicas. El cuadro clínico debuta con ataques de tos matutina en invierno y evoluciona hacia tos crónica con reagudizaciones intermitentes, a menudo desencadenadas por una infección de las vías respiratorias altas, en las que el esputo se torna purulento. Se desarrolla disnea progresiva. A veces hay una limitación reversible del flujo en las vías respiratorias, como evidencia la mejora del FEV_1 tras una dosis de broncodilatador. Una complicación tardía es la hipertensión pulmonar (capítulo 22), que origina síntomas de insuficiencia cardíaca *(cor pulmonale)*. Las reagudizaciones se pueden complicar por la insuficiencia respiratoria (es decir, reducción de la P_AO_2), que hace necesaria la hospitalización en una unidad de cuidados intensivos. A pesar de que la traqueotomía y la respiración asistida logran prolongar la supervivencia, pueden hacer que el afectado lleve una existencia miserable.

Patogenia. Existe fibrosis de las vías respiratorias de pequeño calibre que provoca la obstrucción y/o destrucción de los alvéolos y de las fibras de elastina del parénquima pulmonar. Estos últimos rasgos son característicos del enfisema,[6] que se atribuye a la acción de varias proteasas, como las elastasas, liberadas durante la respuesta inflamatoria. El enfisema es responsable de insuficiencia respiratoria, ya que destruye los alvéolos y altera la transferencia de gases. Hay inflamación crónica (bronquitis), fundamentalmente en las vías respiratorias de pequeño calibre y en el parénquima pulmonar, que se caracteriza por el aumento de las poblaciones de macrófagos, neutrófilos y linfocitos T. A diferencia del asma, no se han identificado con claridad los mediadores inflamatorios. En la EPOC intervienen mediadores lipídicos, péptidos inflamatorios, especies reactivas del oxígeno y del nitrógeno, quimiocinas, citocinas y factores de crecimiento (Barnes, 2004).

[6]El enfisema es un trastorno patológico, asociado en ocasiones a la EPOC, en el cual se destruye el parénquima pulmonar y se sustituye por espacios aéreos que coalescen para formar bullas, espacios llenos de aire a modo de ampollas dentro del tejido pulmonar.

Principios terapéuticos. El abandono del tabaco (capítulo 46) ralentiza la evolución de la EPOC. Los pacientes han de recibir vacunas antigripales y contra *Pneumococcus,* ya que las sobreinfecciones por estos microorganismos pueden ser mortales. Los glucocorticoides suelen ser ineficaces, a diferencia de lo que ocurre en el asma, aunque sería conveniente realizar un ensayo clínico sobre el tratamiento con estos fármacos, ya que el asma puede coexistir con la EPOC y haberse pasado por alto. Esta diferencia con el asma es desconcertante, ya que en ambas entidades están activados varios genes inflamatorios, cuya inactivación cabría esperarse de la acción de los glucocorticoides. La activación de genes implicados en procesos inflamatorios se debe a la acetilación de histonas nucleares sobre las que se enrosca el ADN. La acetilación provoca el desenroscamiento de la estructura de la cromatina, lo que posibilita la transcripción génica y la síntesis de proteínas inflamatorias. La HDAC desacetila las histonas e inhibe la producción de citocinas proinflamatorias. Los glucocorticoides reclutan HDAC hacia los genes activados, y debido a esto se interrumpe la transcripción de estos genes (Barnes et al., 2004). Hay una relación entre la gravedad de la EPOC (pero no del asma) y la reducción de la actividad de la HDAC en el parénquima pulmonar (Ito et al., 2005); además, el estrés oxidativo asociado al tabaquismo inhibe la actividad de la HDAC, lo que explicaría la ineficacia de los glucocorticoides en la EPOC.

Los broncodilatadores de acción prolongada ofrecen un modesto beneficio, pero no actúan sobre la inflamación subyacente. Ninguno de los tratamientos aprobados reduce la progresión de esta entidad ni inhibe la inflamación en las vías respiratorias de pequeño calibre y en el parénquima pulmonar. Se están investigando nuevos fármacos dirigidos hacia el proceso inflamatorio (Barnes, 2013). Algunos de ellos, como los antagonistas de las quimiocinas, tratan de impedir la entrada de células inflamatorias en las vías respiratorias y el parénquima pulmonar, y otros bloquean ciertas citocinas inflamatorias, como el TNF-α. Los inhibidores de la PDE IV se muestran prometedores, y el **roflumilast** se ha autorizado como complemento de los broncodilatadores en pacientes con EPOC grave y exacerbaciones frecuentes. Otros compuestos que inhiben la señalización celular (v. capítulos 3 y 5) son los inhibidores de la proteína cinasa activada por mitógenos p38, el factor nuclear κB y la fosfoinosítido 3 cinasa γ. Otros abordajes más específicos se basan en la administración de antioxidantes, inhibidores de la NO sintasa inducible y antagonistas de leucotrieno B_4. Otros tratamientos podrían contrarrestar la hipersecreción de mucosidad, y se están estudiando inhibidores de serina proteasas y metaloproteasas de matriz que eviten la destrucción pulmonar y el desarrollo de enfisema.

Aspectos específicos del tratamiento. Los broncodilatadores inhalados, tanto de acción corta como prolongada, alivian los síntomas en sujetos con un componente reversible. Los principales compuestos de acción corta son el ipratropio y el salbutamol; los fármacos de acción prolongada son el **tiotropio** y el **salmeterol** o el **formoterol** (capítulos 13 y 14). La teofilina (capítulo 16) se administra por vía oral, aunque no se ha demostrado su utilidad. Su efecto estimulador sobre la respiración puede ser de interés en pacientes con tendencia a la retención de CO_2. Otros estimuladores respiratorios (p. ej., **doxapram**) se emplean ocasionalmente en pautas cortas en la insuficiencia respiratoria aguda (p. ej., en el postoperatorio), aunque han sido sustituidos en gran medida por la respiración mecánica asistida (ventilación con presión positiva intermitente).

La oxigenoterapia prolongada administrada en el propio domicilio alarga la vida de sujetos con enfermedad grave e hipoxemia (al menos, cuando no fuman: un incendio por oxígeno no es una forma agradable de morir).

Reagudizaciones agudas. Las reagudizaciones agudas de la EPOC se tratan con O_2 inhalado a una concentración (al menos en la fase inicial) del 24% de O_2, es decir, ligeramente por encima de la concentración atmosférica de este gas (aproximadamente, un 20%). Es preciso ser cauteloso por el riesgo de inducir la retención de CO_2 debido a la supresión del impulso hipóxico de la respiración. Se controla la gasometría sanguínea y la saturación tisular de oxígeno con el fin de ajustar la concentración de O_2 inspirado. Si existen indicios de infección, se administran antibióticos de amplio espectro, que ofrezcan cobertura frente a *Haemophilus influenzae* (p. ej., **cefuroxima;** capítulo 51). Los broncodilatadores inhalados pueden aliviar los síntomas.

Se suele administrar un glucocorticoide con actividad sistémica (hidrocortisona intravenosa o prednisolona oral), aunque su eficacia es escasa. Los glucocorticoides inhalados no impiden la disminución gradual de la función pulmonar en pacientes aquejados de EPOC, pero logran mejorar la calidad de vida, lo que podría atribuirse a una pequeña reducción de los ingresos hospitalarios.

SURFACTANTES

Los surfactantes pulmonares no actúan uniéndose a dianas específicas, sino reduciendo la tensión superficial del líquido que cubre los alvéolos, permitiendo así el paso de aire. Son eficaces en la profilaxis y el tratamiento del *síndrome de dificultad respiratoria* en recién nacidos, sobre todo prematuros, en los que la producción de surfactante endógeno es deficiente. Como ejemplos, cabe citar el **beractant** y el **poractant alfa,** derivados de la proteína surfactante pulmonar fisiológica. Se administran directamente en el árbol bronquial a través de un tubo endotraqueal. (Algunas veces, las madres de lactantes prematuros reciben glucocorticoides antes del parto con el objeto de acelerar la maduración del pulmón fetal y minimizar la incidencia de este trastorno.)

TOS

La tos es un mecanismo reflejo de protección que elimina materiales exógenos y secreciones de los bronquios y los bronquíolos. Es una reacción adversa muy frecuente de los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, en cuyo caso el tratamiento consiste en su sustitución por otros compuestos, a menudo un antagonista de los receptores de angiotensina, que provocan este efecto secundario menos a menudo (capítulo 22). Puede ser desencadenada por una reacción inflamatoria en las vías respiratorias, como asma no diagnosticada o reflujo crónico con aspiración, o bien por una neoplasia. En algunos casos, resultan útiles los supresores de la tos (antitusígenos), por ejemplo, en la tos seca y dolorosa asociada al carcinoma bronquial, pero deben evitarse en la infección pulmonar crónica, ya que pueden provocar un aumento de densidad y retención del esputo no deseado, y en el asma, debido al riesgo de depresión respiratoria.

FÁRMACOS UTILIZADOS CONTRA LA TOS

Los analgésicos opioides son los antitusígenos de uso clínico más eficaces (capítulo 42). Actúan por medio de un efecto no bien definido sobre el tronco del encéfalo, que induce depresión del aun peor definido «centro de la tos» y permiten conseguir la supresión de la tos en dosis inferiores a las requeridas para el alivio del dolor. Los opioides usados como antitusígenos tienen acciones analgésicas y propiedades adictivas mínimas. Se están evaluando nuevos análogos de opioides que inhiban la tos al impedir la liberación de neuropéptidos excitadores a través de una acción sobre los receptores μ (v. tabla 42.2) de los nervios sensitivos bronquiales.

La **codeína** (metilmorfina) es un opioide débil (v. capítulo 42), mucho menos adictivo que los opioides fuertes, y se utiliza como antitusígeno suave. Reduce las secreciones bronquiolares, por lo que densifica el esputo e inhibe la actividad ciliar. Es frecuente el estreñimiento. El **dextrometorfano** (inhibidor

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

no selectivo de la captación de serotonina y agonista de los receptores sigma 1) y la **folcodina** presentan menos efectos adversos. La depresión respiratoria es un riesgo inherente a todos los inhibidores de la tos de acción central. La **morfina** se emplea en cuidados paliativos de casos de cáncer de pulmón asociado a tos incapacitante.

BIBLIOGRAFÍA Y LECTURAS RECOMENDADAS

General

Barnes, P.J., 2011. Pathophysiology of allergic inflammation. Immunol. Rev. 242, SI31-SI50.

Bezemer, G.F.G., Sagar, S., van Bergenhenegouwen, J., et al., 2012. Dual role of toll-like receptors in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Pharmacol. Rev. 64, 337-358. (*Update on the role of TLRs in asthma and in COPD which discusses targeting these for airway diseases. TLR agonist, adjuvant and antagonist therapies could all be argued to be effective. Because of a possible dual role of TLRs in airway diseases with shared symptoms and risk factors but different immunological mechanisms, caution should be taken while designing pulmonary TLR-based therapies*)

Korkmaz, B., Horwitz, M.S., Jenne, D.E., Gauthier, F., 2010. Neutrophil elastase, proteinase 3, and cathepsin G as therapeutic targets in human diseases. Pharmacol. Rev. 62, 726-759. (*Describes the functions of these proteases, their role in human diseases and discusses identifying new therapeutics; also describes how non-human primate experimental models could assist*)

Melo, R.C.N., Liu, L., Xenakis, J.J., 2013. Eosinophil-derived cytokines in health and disease: unraveling novel mechanisms of selective secretion. Allergy 68, 274-284.

van der Velden, V.H.J., Hulsmann, A.R., 1999. Autonomic innervation of human airways: structure, function, and pathophysiology in asthma. Neuroimmunomodulation 6, 145-159. (*Review*)

Velasquez, R., Teran, L.M., 2011. Chemokines and their receptors in the allergic airway inflammatory process. Clin. Rev. Allerg. Immunol 41, 76-88.

Asma

Berry, M., Hargadon, B., Morgan, A., et al., 2005. Alveolar nitric oxide in adults with asthma: evidence of distal lung inflammation in refractory asthma. Eur. Respir. J 25, 986-991. (*Alveolar NO as a measure of distal airway inflammation*)

BTS/SIGN (British Thoracic Society/Scottish Intercollegiate Guideline Network), 2012. British Guideline on Management of Asthma. <www.brit-thoracic.org.uk>. (accessed April 2013).

Pelaia, G., Cuda, G., Vatrella, A., et al., 2005. Mitogen-activated protein kinases and asthma. J. Cell. Physiol. 202, 642-653. (*Reviews involvement of mitogen-activated protein kinases in asthma pathogenesis, and discusses their possible role as molecular targets for antiasthma drugs*)

Wadsworth, S.J., Sandford, A.J., 2013. Personalised medicine and asthma diagnostics/management. Curr. Allergy Asthma Rep. 13, 118-129.

Walter, M.J., Holtzman, M.J., 2005. A centennial history of research on asthma pathogenesis. Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 32, 483-489.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Barnes, P.J., 2004. Mediators of chronic obstructive pulmonary disease. Pharmacol. Rev. 56, 515-548. (*'The identification of inflammatory mediators and understanding their interactions is important for the development of anti-inflammatory treatments for this important disease'*)

Barnes, P.J., 2008. Frontrunners in novel pharmacotherapy of COPD. Curr. Opin. Pharmacol. 8, 300-307. (*Discusses candidates that may inhibit inflammation and reduce progression of COPD; most promising are theophylline-like drugs(!), new anti-oxidants and non-antibiotic macrolides*)

Barnes, P.J., 2013. New anti-inflammatory targets for chronic obstructive pulmonary disease. Nat. Rev. Drug Discov. 12, 543-559.

Barnes, P.J., Ito, K., Adcock, I.M., 2004. Corticosteroid resistance in chronic obstructive pulmonary disease: inactivation of histone deacetylase. Lancet. 363, 731-733. (*Hypothesis that in patients with COPD, HDAC is impaired by cigarette smoking and oxidative stress, leading to reduced responsiveness to corticosteroids; see also Ito et al., 2005, below*)

Ito, K., Ito, M., Elliott, W.M., et al., 2005. Decreased histone deacetylase activity in chronic obstructive pulmonary disease. N. Engl. J. Med. 352, 1967-1976. (*There is a link between the severity of COPD and the reduction in HDAC activity in the peripheral lung tissue; HDAC is a key molecule in the repression of production of proinflammatory cytokines in alveolar macrophages*)

Tos

Morice, A.H., Kastelik, J.A., Thompson, R., 2001. Cough challenge in the assessment of cough reflex. Br. J. Clin. Pharmacol. 52, 365-375.

Reynolds, S.M., Mackenzie, A.J., Spina, D., Page, C.P., 2004. The pharmacology of cough. Trends Pharmacol. Sci 25, 569-576. (*Discusses the pathophysiological mechanisms of cough and implications for developing new antitussive drugs*)

Fármacos y aspectos terapéuticos

Barnes, P.J., 2006. How corticosteroids control inflammation. Br. J. Pharmacol. 148, 245-254.

Ben-Noun, L., 2000. Drug-induced respiratory disorders: incidence, prevention and management. Drug Safety 23, 143-164. (*Diverse pulmonary adverse drug effects*)

Cazzola, M., Page, C.P., Calzetta, L., Matera, M.G., 2012. Pharmacology and therapeutics of bronchodilators. Pharmacol. Rev. 64, 450-504.

Conti, M., Beavo, J., 2007. Biochemistry and physiology of cyclic nucleotide phosphodiesterases: essential components in cyclic nucleotide signaling. Ann. Rev. Biochem. 76, 481-511.

Giri, S.N., 2003. Novel pharmacological approaches to manage interstitial lung fibrosis in the twenty first century. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol 43, 73-95. (*Reviews approaches including maintaining intracellular nicotinamide adenine dinucleotide [NAD^+] and ATP, blocking transforming growth factor-β and integrins, platelet-activating factor receptor antagonists and NO synthase inhibitors*)

Holgate, S.T., Djukanovic, R., Casale, T., Bousquet, J., 2005. Anti-immunoglobulin E treatment with omalizumab in allergic diseases: an update on anti-inflammatory activity and clinical efficacy. Clin. Exp. Allergy 35, 408-416. (*Reviews mechanism and clinical studies*)

Lewis, J.F., Veldhuizen, R., 2003. The role of exogenous surfactant in the treatment of acute lung injury. Annu. Rev. Physiol 65, 613-642.

29 Riñón y aparato urinario

RESUMEN

En el presente capítulo se plantea un breve apunte de la fisiología renal fundamentado en la unidad funcional del riñón, la nefrona, antes de pasar a una descripción de los fármacos que afectan a la función renal. A continuación, se centra la atención en los diuréticos, que aumentan la excreción de iones Na^+ y de agua y reducen la presión arterial. Asimismo, se analizan brevemente otros fármacos empleados en el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal y trastornos de las vías urinarias.

INTRODUCCIÓN

Los principales fármacos que actúan alterando la función renal –los diuréticos– son esenciales en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares (capítulos 21 y 22) y las nefropatías. El riñón es el órgano fundamental que elimina los fármacos y sus metabolitos del organismo (capítulo 9), por lo que su disfunción obliga a ajustar las posologías de muchos medicamentos. Además, el riñón es una diana farmacológica objeto de diversos tipos de toxicidad (capítulo 57), debido, en parte, a las altas concentraciones de fármacos y metabolitos en ciertos tejidos renales. Los antihipertensivos (indicados frecuentemente en las nefropatías) se describen en el capítulo 22, los inmunodepresores (eficaces frente a varias enfermedades que causan insuficiencia renal y cruciales para los pacientes receptores de un trasplante renal) se abordan en el capítulo 26, y los antibacterianos (empleados en el tratamiento de infecciones renales y de vías urinarias) se comentan en el capítulo 51. También se utilizan fármacos y técnicas quirúrgicas en el tratamiento de los trastornos de las vías urinarias bajas, que suelen producir retención o incontinencia urinaria. Los pacientes con anemia por insuficiencia renal crónica se benefician del tratamiento con **epoetina** (capítulo 25).

RESUMEN DE LA FUNCIÓN RENAL

La principal función del riñón consiste en mantener el «ambiente interno» por medio de la excreción de productos de desecho y de la regulación del volumen, contenido de electrólitos y pH del líquido extracelular de acuerdo con una ingesta alimentaria variable y unas demandas ambientales cambiantes (p. ej., climáticas).

Los riñones reciben alrededor de una cuarta parte del gasto cardíaco. De los varios cientos de litros de plasma que los atraviesan cada día, en una persona de 70 kg filtran aproximadamente 120 l al día, una cantidad equivalente a unas 11 veces el volumen del líquido extracelular. Este filtrado presenta una composición semejante a la del plasma, aunque se diferencia de este en la ausencia de proteínas. Conforme atraviesa el túbulo renal, alrededor del 99% del agua filtrada y gran parte de los iones Na^+ filtrados se reabsorben, y algunas sustancias son secretadas a la luz tubular desde la sangre. En última instancia, alrededor de 1,5 l son evacuados en forma de orina cada 24 h en condiciones normales (tabla 29.1).

Cada riñón se compone de una corteza externa, una médula interna y una pelvis hueca, la cual confluye en el uréter. La unidad funcional es la nefrona, de la que existen $1{,}4 \times 10^6$ en cada riñón (aproximadamente un 50% de esta cifra en sujetos hipertensos), aunque existe una considerable variabilidad entre distintos individuos y un descenso progresivo con la edad.

ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE LA NEFRONA

La nefrona está compuesta por el *glomérulo*, el *túbulo proximal,* el *asa de Henle,* el *túbulo contorneado distal* y el *conducto colector* (fig. 29.1). El glomérulo consta de un ovillo de capilares que se introducen en un extremo dilatado del túbulo renal. Casi todas las nefronas están situadas en su mayor parte o por completo en la corteza. El 12% restante, denominadas *nefronas yuxtamedulares,* tienen sus glomérulos y túbulos contorneados cerca de la unión corticomedular e introducen sus asas de Henle en la profundidad de la médula.

IRRIGACIÓN DE LA NEFRONA

La nefrona se caracteriza por disponer de dos lechos capilares conectados en serie (v. fig. 29.1). La arteriola aferente de cada nefrona cortical se ramifica para formar los capilares del glomérulo; estos desembocan en la arteriola eferente, la cual se ramifica, a su vez, en una segunda red capilar en la corteza alrededor de los túbulos contorneados y las asas de Henle, antes de drenar en las vénulas y desde ahí en las venas renales. Por el contrario, las arteriolas eferentes de las nefronas yuxtamedulares conducen a las asas vasculares *(vasos rectos)* que penetran profundamente en la médula; allí se hallan las porciones delgadas de las asas de Henle, que desempeñan una función destacada en el intercambio por contracorriente (v. más adelante).

APARATO YUXTAGLOMERULAR

El conjunto formado por la arteriola aferente, la arteriola eferente y el túbulo contorneado distal en la proximidad del glomérulo conforma el aparato yuxtaglomerular (fig. 29.2). Esta estructura posee células especializadas tanto en la arteriola aferente como en el túbulo. Estas últimas, llamadas células de la *mácula densa,* responden ante cambios en el flujo y la composición del líquido tubular, y controlan la liberación de *renina* por las células granulares especializadas de la arteriola aferente (capítulo 22). Varios mediadores químicos controlan también la secreción de renina, como los agonistas de los receptores adrenérgicos β_1, las prostaglandinas vasodilatadoras y la inhibición por retroalimentación de angiotensina II al actuar sobre los receptores AT_1 (v. fig. 22.4). Más adelante se aborda el papel del aparato yuxtaglomerular en el control del equilibrio del Na^+.

FILTRADO GLOMERULAR

El líquido es impulsado desde los capilares hacia la luz de la cápsula tubular (cápsula de Bowman) por la fuerza hidrodinámica

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

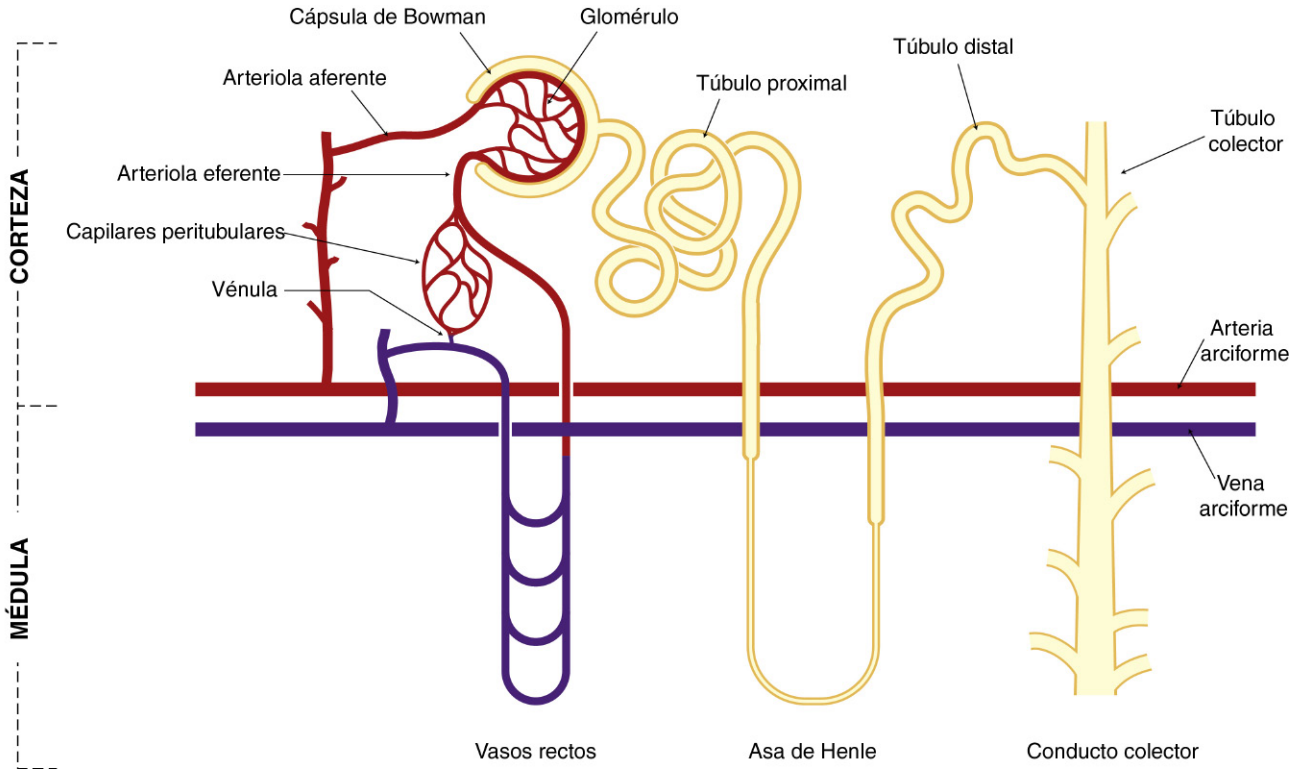


Fig. 29.1 Diagrama simplificado de una nefrona yuxtamedular y su irrigación. Por razones de claridad, los túbulos y los vasos sanguíneos se representan por separado. En el riñón, la red capilar peritubular rodea los túbulos contorneados y el túbulo contorneado distal pasa cerca del glomérulo, entre las arteriolas aferente y eferente. (Esto último se muestra con más detalle en la figura 29.2.)

Tabla 29.1 Reabsorción de líquidos y solutos en el riñón[a]

	Filtrado/día	Excretado/día[b]	Porcentaje reabsorbido
Na^+ (mmol)	25.000	150	99+
K^+ (mmol)	600	90	93+
Cl^- (mmol)	18.000	150	99+
HCO_3^- (mmol)	4.900	0	100
Solutos totales (mosmol)	54.000	700	87
H_2O (litros)	180	~1,5	99+

[a]Cifras habituales para un adulto joven sano: flujo sanguíneo renal, 1.200 ml/min (20-25% del gasto cardíaco); flujo plasmático renal, 660 ml/min; filtrado glomerular, 125 ml/min.
[b]Estas cifras son las habituales para un individuo que siga una dieta occidental. El riñón excreta más o menos cantidad de estas sustancias según sea necesario para mantener constante el medio interno, por lo que con una dieta hiposódica (p. ej., en los indígenas Yanomani de la cuenca alta del Amazonas), la eliminación de NaCl puede reducirse a menos de 10 mmol/día. En el otro extremo del espectro, los integrantes de algunas comunidades de pescadores en Japón consumen (y, por tanto, excretan) varios cientos de mmol/día.

a la que se opone la presión osmótica de las proteínas plasmáticas, a la que son impermeables los capilares glomerulares. Todos los componentes de bajo peso molecular del plasma aparecen en el filtrado, mientras que la albúmina y las proteínas de mayor tamaño quedan retenidas en la sangre.

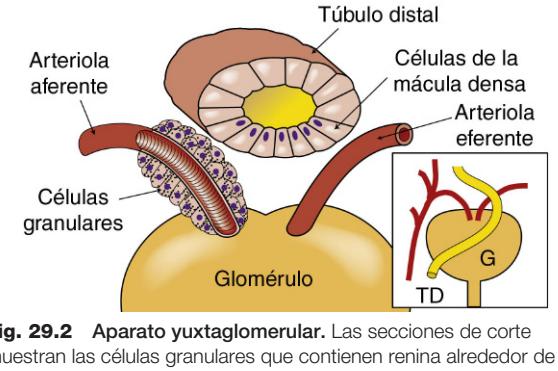


Fig. 29.2 Aparato yuxtaglomerular. Las secciones de corte muestran las células granulares que contienen renina alrededor de la arteriola aferente y las células de la mácula densa en el túbulo contorneado distal. El cuadro muestra las relaciones generales entre las estructuras. G, glomérulo; TD, túbulo distal.

FUNCIÓN TUBULAR

Como en todos los epitelios, la superficie apical (luminal) de cada célula se rodea de una unión hermética. Se trata de una región especializada de la membrana que separa el espacio intercelular de la luz. Los iones y el agua pueden atravesar el epitelio *a través de* las células (vía transcelular) y *entre* ellas a través de las uniones herméticas (vía paracelular). Un elemento recurrente es que se consume energía para bombear Na^+ al exterior de la célula, por medio de la Na^+/K^+-ATPasa situada en la membrana celular basolateral, y que el gradiente de concentración de Na^+ resultante impulsa la entrada de Na^+ desde la luz tubular a través de transportadores que lo acoplan al movimiento de otros iones, bien en la misma dirección que el Na^+, en cuyo caso se denominan *simportadores* o

cotransportadores, o en dirección opuesta, designándose entonces *antiportadores.* Estos transportadores son distintos en las diferentes partes de la nefrona, según se describe más adelante.

TÚBULO CONTORNEADO PROXIMAL

El epitelio del túbulo contorneado proximal es «poroso», es decir, las uniones herméticas de este túbulo son más permeables a los iones y al agua y permiten el flujo pasivo en ambas direcciones. Esto impide la formación de gradientes de concentración significativos; por tanto, aunque alrededor del 60-70% de la reabsorción del Na^+ tiene lugar en el túbulo proximal, esta transferencia se acompaña de la absorción pasiva de agua, de modo que el líquido que abandona dicho túbulo continúa siendo isotónico con relación al filtrado glomerular.

Algunos de los procesos de transporte del túbulo proximal se muestran en las figuras 29.3-29.5. El mecanismo más importante de entrada de Na^+ en las células del túbulo proximal a partir del filtrado es el intercambio de Na^+/H^+ (v. fig. 29.5). La anhidrasa carbónica intracelular desempeña una función clave para la producción de H^+ que será secretado a la luz. El Na^+ es reabsorbido del líquido tubular al citoplasma de las células tubulares proximales acoplado a la salida de H^+ citoplásmico. Después se transporta desde las células hacia el intersticio por acción de una Na^+/K^+-ATPasa (bomba de sodio) en la membrana basolateral. Este es el principal mecanismo de transporte activo de la nefrona en términos de consumo de energía. A continuación, el Na^+ se difunde a los vasos sanguíneos.

▼ Por lo general, el bicarbonato se reabsorbe completamente en el túbulo proximal. La reabsorción tiene lugar mediante su combinación con protones para generar ácido carbónico, el cual se disocia para formar dióxido de carbono y agua –reacción catalizada por una anhidrasa carbónica presente en la membrana apical de las células del túbulo proximal (v. fig. 29.5)– seguida de la reabsorción pasiva del dióxido de carbono disuelto.[1] La reabsorción selectiva del bicarbonato sódico, acompañado de agua, en la porción inicial del túbulo proximal provoca un aumento secundario de la concentración de los iones cloruro. La difusión de estos iones a través de la vía paracelular y a favor de su gradiente de concentración origina a su vez una diferencia de potencial, positivo en la luz, que favorece la reabsorción del Na^+. El otro mecanismo implicado en el movimiento de iones en la vía paracelular es la secreción de iones de sodio por la Na^+/K^+-ATPasa hacia el espacio intercelular lateral, lo que incrementa ligeramente su osmolalidad por la estequiometría 3 Na^+:2 K^+ del transportador. De este modo tiene lugar un movimiento osmótico de agua a través de la unión hermética, lo que a su vez favorece la reabsorción del Na^+ por convección (flujo por arrastre).

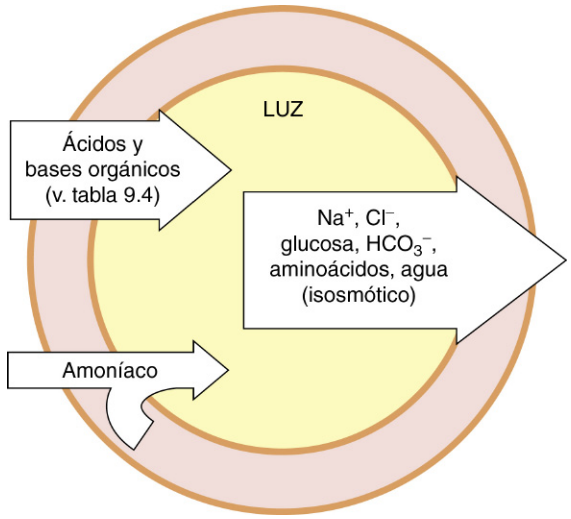


Fig. 29.3 Procesos de transporte en el túbulo contorneado proximal. La principal fuerza impulsora de la absorción de solutos y agua desde la luz es la Na^+/K^+-ATPasa de la membrana basolateral de las células tubulares. Muchos fármacos son secretados en el túbulo proximal (v. capítulo 9). *(Modificado de Burg 1985, pp 145-175 in The Kidney, third ed., Brenner BM, Rector FC (eds), WB Saunders, Philadelphia.)*

Muchos ácidos y bases orgánicas son secretados de forma activa hacia el túbulo desde la sangre por transportadores específicos (v. más adelante, fig. 29.3 y capítulo 9).

Tras recorrer el túbulo proximal, el líquido del túbulo (convertido ahora en el 30-40% del volumen inicial del filtrado) pasa al asa de Henle.

EL ASA DE HENLE, MULTIPLICADOR E INTERCAMBIADOR MEDULAR POR CONTRACORRIENTE

El asa consta de una rama descendente y una rama ascendente (v. figs. 29.1 y 29.4); la rama ascendente presenta una porción delgada y otra gruesa. Esta parte de la nefrona permite al riñón excretar orina más o menos concentrada que el plasma y, por consiguiente, regular el equilibrio osmótico de todo el organismo. Las asas de Henle de las nefronas yuxtamedulares actúan como multiplicadores por contracorriente, en tanto que los vasos rectos lo hacen como intercambiadores por contracorriente. El NaCl es reabsorbido de forma activa en el asa ascendente gruesa, generando hipertonicidad del intersticio. En el asa descendente, el agua sale y el líquido tubular se hace progresivamente más concentrado a medida que se aproxima al codo.

▼ La *rama descendente* es permeable al agua, que sale de ella pasivamente debido a que el líquido intersticial medular se mantiene hipertónico mediante el sistema de concentración por contracorriente. En las nefronas yuxtaglomerulares con asas largas tiene lugar una importante salida de agua del túbulo, de modo que el líquido que llega finalmente al extremo del asa presenta una osmolaridad elevada –habitualmente, de alrededor de 1.200 mosmol/kg, aunque puede alcanzar 1.500 mosmol/kg en condiciones de deshidratación– en comparación con la del plasma y el líquido extracelular, que es de unos 300 mosmol/kg.[2] El entorno hipertónico de la médula, a través de la cual los conductos colectores de todas las nefronas se dirigen a la pelvis renal, constituye un destacado mecanismo de control de la osmolaridad de la orina.

La *rama ascendente* es muy poco permeable al agua, esto es, las uniones herméticas son «muy herméticas» y hacen posible la creación de un notable gradiente de concentración a través de las paredes del túbulo. Es aquí, en la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle, donde se reabsorbe el 20-30% del Na^+ filtrado. Se produce una reabsorción activa de NaCl, no acompañada de agua, con lo que disminuye la osmolaridad del líquido tubular y el líquido intersticial de la médula se torna hipertónico. El gradiente osmótico en el intersticio medular es la consecuencia primordial del sistema multiplicador por contracorriente, siendo su principal fundamento el hecho de que los pequeños gradientes osmóticos horizontales se «apilan» para producir un gradiente vertical grande. La urea contribuye al gradiente debido a que se absorbe más lentamente que el agua y puede añadirse al líquido en el asa descendente, por lo que su concentración aumenta a lo largo de la nefrona hasta que alcanza los túbulos colectores, donde se difunde al intersticio. Es así como queda «atrapada» en la médula interna.

[1] La reacción es reversible y la enzima (como cualquier catalizador) no altera el equilibrio, sino que solamente acelera la velocidad a la que dicho equilibrio se alcanza. Las concentraciones en la célula son tales que el dióxido de carbono se combina con el agua para producir ácido carbónico: la misma enzima (anhidrasa carbónica) cataliza también este proceso (fig. 29.5A).

[2] Estas cifras corresponden a personas; algunas otras especies, sobre todo la rata del desierto, son mucho más eficientes y se pueden encontrar valores de osmolaridad urinaria hasta de 5.000 mosmol/kg.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

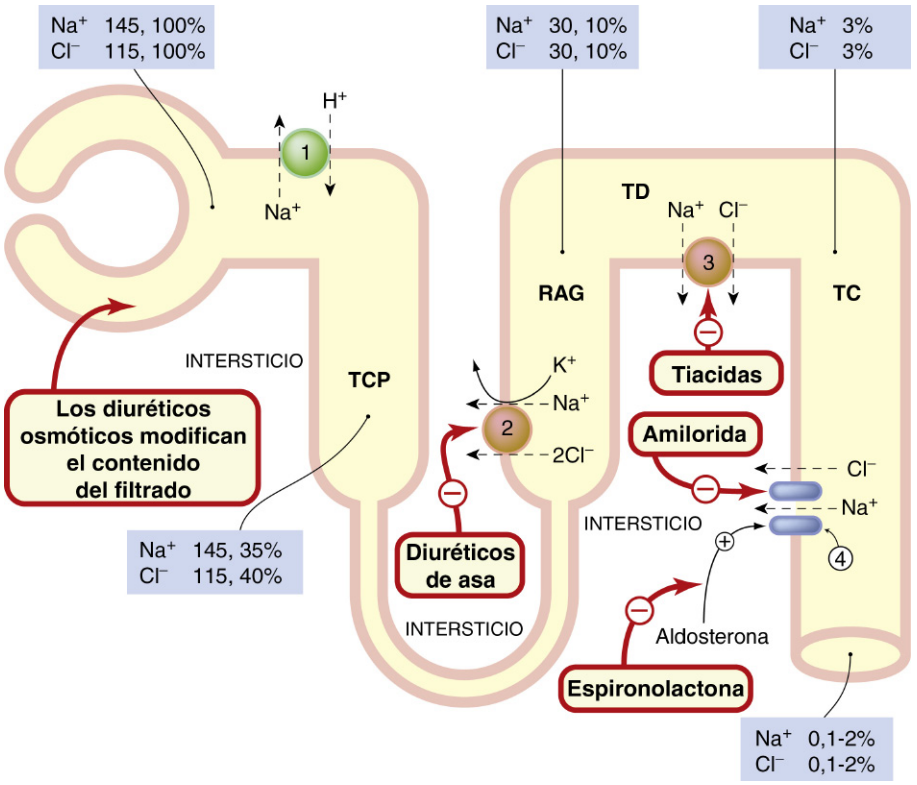


Fig. 29.4 Esquema que resume la absorción de sodio y cloruro en la nefrona y los principales lugares de acción de los fármacos. El borde rosado que rodea la luz tubular amarilla representa las células. Mecanismos de absorción de iones de la membrana apical de la célula tubular: 1) intercambio de Na^+/H^+; 2) cotransporte de $Na^+/K^+/2Cl^-$; 3) cotransporte de Na^+/Cl^-; 4) entrada de Na^+ a través de canales de sodio. El sodio se bombea desde las células al intersticio por la Na^+/K^+-ATPasa de la membrana basolateral de las células tubulares (no se muestra). Las cifras de los cuadros indican la concentración de los iones en milimoles por litro de filtrado y el porcentaje de iones filtrados en los lugares señalados. RAG, rama ascendente gruesa; TC, túbulo colector; TCP, túbulo contorneado proximal; TD, túbulo distal. *(Datos tomados de Greger, 2000.)*

Los iones pasan a las células de la rama gruesa ascendente del asa de Henle a través de la membrana apical por acción de un cotransportador de $Na^+/K^+/2Cl^-$, impulsado por el gradiente generado por la Na^+/K^+-ATPasa en la membrana basolateral (v. fig. 29.5B). La mayor parte del K^+ captado por la célula por acción del cotransportador de $Na^+/K^+/2Cl^-$, regresa a la luz por los canales de potasio apicales, aunque parte del K^+ es reabsorbido, junto con el Mg^{2+} y el Ca^{2+}.

La reabsorción de cloruro sódico en la porción gruesa ascendente no se equilibra con la reabsorción de agua, de modo que el líquido tubular es hipotónico respecto al plasma conforme llega al túbulo contorneado distal (v. fig. 29.4). La rama gruesa ascendente del asa de Henle se conoce a veces como «segmento diluyente».

TÚBULO DISTAL

En la porción inicial del túbulo distal, la reabsorción de NaCl, junto a la impermeabilidad de la *unión hermética* al agua, diluyen en mayor medida el líquido tubular. Una Na^+/K^+-ATPasa dirige el transporte en la membrana basolateral. Se reduce así la concentración citoplasmática de Na^+ y este ión entra en la célula desde la luz siguiendo el gradiente de concentración, acompañado de Cl^-, por medio de un transportador de Na^+/Cl^- (v. fig. 29.5C).

En esta parte de la nefrona se regula la excreción de Ca^{2+}, puesto que la *hormona paratiroidea* y el *calcitriol* potencian la reabsorción de este catión en ella (v. capítulo 36).

TÚBULO COLECTOR Y CONDUCTO COLECTOR

Los túbulos contorneados distales desembocan en túbulos colectores, los cuales confluyen para dar lugar a los conductos colectores (v. fig. 29.1). Los túbulos colectores contienen células principales, que reabsorben Na^+ y secretan K^+ (v. fig. 29.5D), y dos poblaciones de células intercaladas, α y β, las cuales secretan ácidos y bases, respectivamente.

Las uniones herméticas que están presentes en esta porción de la nefrona son impermeables al agua y los iones. El movimiento de los iones y el agua en esta porción pueden controlarse de manera independiente por hormonas: la absorción de NaCl por la *aldosterona* (capítulo 22) y la de agua por la *hormona antidiurética* (ADH), también conocida como *vasopresina* (capítulo 33).

La aldosterona estimula la reabsorción de Na^+ y favorece la excreción de K^+. Promueve la reabsorción de Na^+ por medio de:

- Un efecto rápido de estimulación del intercambio de Na^+/H^+ a través de los receptores de aldosterona de la membrana.[3]
- Un efecto retardado al unirse a receptores nucleares (v. capítulo 3), que controla la síntesis de una proteína mediadora específica que activa canales de Na^+ de la membrana apical (v. fig. 29.5D).

[3]Mecanismo independiente de la regulación de la transcripción génica, que es el mecanismo de transducción normal de las hormonas esteroideas (capítulo 3).

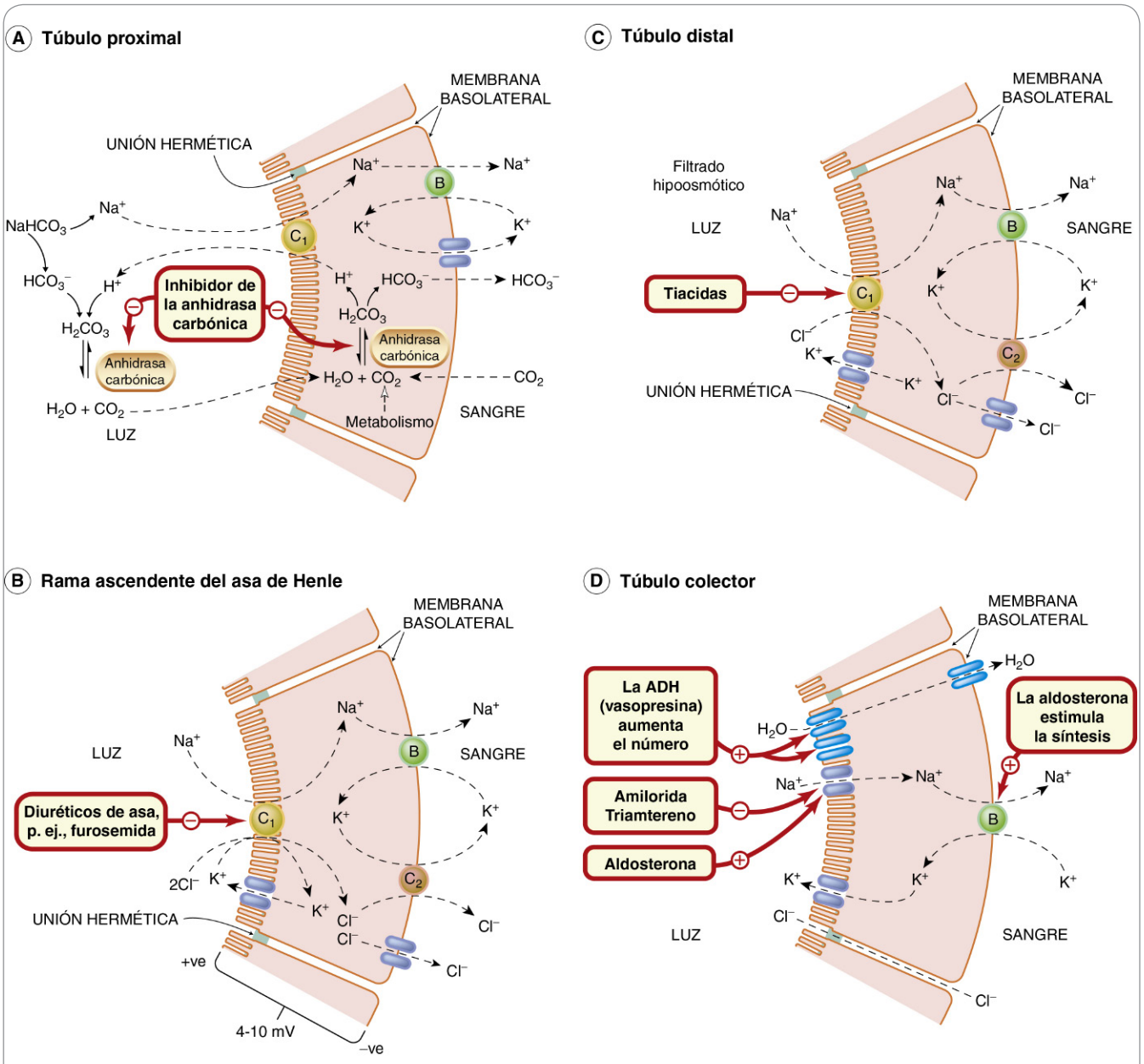


Fig. 29.5 Efectos farmacológicos sobre el transporte de iones en el túbulo renal. [**A**] Reabsorción del ión bicarbonato en el túbulo contorneado proximal, mostrando la acción de los inhibidores de la anhidrasa carbónica. [**B**] Transporte postiónico en la rama ascendente gruesa del asa de Henle, mostrando el lugar de acción de los diuréticos de asa. [**C**] Transporte de sal en el túbulo contorneado distal, mostrando el lugar de acción de los diuréticos tiacídicos. [**D**] Acciones de hormonas y fármacos sobre el túbulo colector. Las células son impermeables al agua en ausencia de hormona antidiurética (ADH), y al Na^+ en ausencia de aldosterona. La aldosterona actúa por medio de la unión a receptores nucleares y de membrana en la célula tubular. *(Adaptado de Greger, 2000.)*

ADH y diabetes insípida nefrogénica. La ADH es secretada por la neurohipófisis (capítulo 33) y actúa sobre los receptores V_2 de las membranas basolaterales de las células de los túbulos colectores, para potenciar la expresión de *acuaporinas* (canales de agua; v. capítulo 8) en las membranas apicales (v. fig. 29.5D). Como consecuencia de ello, esta parte de la nefrona se torna permeable al agua y permite su reabsorción pasiva (conforme el conducto colector atraviesa la región hiperosmótica de la médula) y, por tanto, la excreción de orina concentrada. Por el contrario, en ausencia de ADH, el epitelio del conducto colector es impermeable al agua, por lo que el líquido hipotónico que abandona el túbulo continúa siendo hipotónico conforme avanza en los túbulos colectores, lo que origina la eliminación de orina diluida. Un déficit de secreción de ADH (capítulo 33) o de su acción sobre el riñón producen *diabetes insípida,* un trastorno poco frecuente en el que los pacientes excretan grandes volúmenes de orina diluida.

El **etanol** (v. capítulo 49) inhibe la secreción de ADH y produce una diuresis de agua (que posiblemente resulte familiar a algunos de nuestros lectores) semejante a la diabetes insípida transitoria. La **nicotina** potencia la secreción de ADH (¿lo que contribuye tal vez al atractivo de fumarse un puro después de cenar?).

Varios fármacos inhiben la acción de la ADH: **litio** (utilizado en trastornos psiquiátricos; v. capítulo 46), **demeclociclina** (una tetraciclina no empleada como antibiótico, sino más bien para

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

tratar la secreción inadecuada de ADH por efecto de tumores u otras enfermedades), **colchicina** (capítulo 26) y *alcaloides de la vinca* (capítulo 56). Recientemente se han presentado antagonistas de ADH más específicos (p. ej., **conivaptán, tolvaptán**) para el tratamiento de la hiponatremia (v. capítulo 22). Todos estos fármacos pueden producir formas *nefrogénicas* de diabetes insípida, como consecuencia de la incapacidad de los túbulos colectores renales para responder a la ADH. La diabetes insípida nefrogénica también es debida en ocasiones a dos alteraciones genéticas que afectan al receptor V_2 o a la acuaporina.

Función tubular renal

- El filtrado glomerular libre de proteínas entra en el riñón a través de la cápsula de Bowman.
- La Na^+/K^+-ATPasa de la membrana basolateral es el principal transportador activo. Proporciona gradientes de Na^+ (concentraciones de Na^+ citoplásmico bajas) para los transportadores pasivos de las membranas apicales, lo que facilita la entrada de Na^+ (reabsorción) desde el líquido tubular a favor del gradiente de concentración.
- En el túbulo proximal se reabsorbe el 60-70% del Na^+ filtrado y una proporción >90% del HCO_3.
- La anhidrasa carbónica es esencial para la reabsorción de $NaHCO_3$ en el túbulo proximal y la acidificación de la orina tubular distal.
- La rama ascendente gruesa del asa de Henle es impermeable al agua; en este segmento se reabsorbe de manera activa el 20-30% del NaCl filtrado.
- Los iones son reabsorbidos del líquido tubular por medio de un sistema cotransportador de $Na^+/K^+/2Cl^-$ de las membranas apicales de la rama ascendente gruesa.
- El cotransporte de $Na^+/K^+/2Cl^-$ es inhibido por los diuréticos de asa.
- El filtrado se diluye conforme atraviesa la rama ascendente gruesa a medida que los iones se reabsorben, por lo que se ha convertido en un líquido hipotónico al abandonar esta estructura.
- El mecanismo tubular multiplicador por contracorriente genera de manera activa un gradiente de concentración: las pequeñas diferencias horizontales de concentración de solutos entre el líquido tubular y el espacio intersticial se multiplican para crear un gradiente vertical. El líquido intersticial se concentra conforme aumenta la profundidad de la médula.
- La hipertonicidad medular se conserva de manera pasiva mediante el intercambio por contracorriente que tiene lugar en los vasos rectos.
- El cotransporte de Na^+/Cl^- (inhibido por los diuréticos tiacídicos) reabsorbe el 5-10% del Na^+ filtrado en el túbulo distal.
- Los cationes K^+ son secretados al líquido tubular en el túbulo distal y los túbulos y conductos colectores.
- En ausencia de hormona antidiurética (ADH), los túbulos y los conductos colectores presentan una baja permeabilidad a las sales y el agua. La ADH incrementa la permeabilidad al agua.
- El Na^+ es reabsorbido en el conducto colector a través de canales epiteliales de sodio.
- Estos canales de Na^+ epiteliales son activados por la aldosterona e inhibidos por la **amilorida** y el **triamtereno.** El K^+ o el H^+ es secretado a la luz del túbulo por intercambio con Na^+ en esta región distal.

EQUILIBRIO ACIDOBÁSICO

Los riñones (junto con los pulmones; capítulo 28) regulan la concentración de H^+ de los líquidos corporales. Se puede excretar orina ácida o alcalina según sea necesario, y por lo general es preciso formar orina ácida para eliminar los ácidos fosfóricos y sulfúricos producidos durante el metabolismo del ácido nucleico y los aminoácidos con azufre procedentes de la dieta. Por consiguiente, la acidosis metabólica acompaña con frecuencia a la insuficiencia renal. La alteración del pH de la orina para modificar la excreción de fármacos se menciona más adelante.

EQUILIBRIO DEL POTASIO

La concentración extracelular de K^+ –de enorme trascendencia para el funcionamiento de los tejidos excitables (v. capítulo 4)– se controla dentro de un estrecho margen a través de la regulación de la excreción renal de K^+. La excreción urinaria de K^+ refleja la ingesta alimentaria, por lo general de 50-100 mmol diarios en los países occidentales. Casi todos los diuréticos provocan pérdidas de este catión (v. más adelante). Ello puede causar problemas cuando se administran simultáneamente glucósidos cardíacos o antiarrítmicos de clase III, cuya toxicidad se incrementa cuando las concentraciones plasmáticas de K^+ son bajas (capítulo 21), dando lugar a importantes interacciones farmacológicas.

Los iones de K^+ se transportan a las células del conducto colector –y el túbulo colector– a partir del líquido intersticial por medio de la Na^+/K^+-ATPasa de la membrana basolateral; pasan a la luz del túbulo a través de un canal iónico selectivo para K^+. El Na^+ abandona el líquido tubular a través de canales de Na^+ de la membrana apical a favor del gradiente electroquímico de Na^+ creado por la Na^+/K^+-ATPasa; se genera, de este modo, una diferencia de potencial transepitelial (negativo en la luz) que favorece la secreción de K^+ a la luz del túbulo. En consecuencia, la secreción de K^+ está acoplada a la reabsorción de Na^+.

Por consiguiente, el K^+ se pierde cuando:

- Llega más Na^+ al conducto colector, como cuando se administra un diurético de acción proximal al conducto colector.
- Se incrementa directamente la reabsorción de Na^+ en el conducto colector (p. ej., en el hiperaldosteronismo).

Por el contrario, el catión K^+ se retiene cuando:

- Se reduce la reabsorción de Na^+ en el conducto colector, por ejemplo por **amilorida** o **triamtereno,** los cuales inhiben los canales de Na^+ en esta parte de la nefrona, o bien por **espironolactona** o **eplerenona,** los cuales antagonizan la aldosterona (v. más adelante).

EXCRECIÓN DE MOLÉCULAS ORGÁNICAS

Existen diferentes mecanismos (v. capítulo 9, tabla 9.7) de secreción de aniones y cationes orgánicos a la luz del túbulo proximal. Entre los aniones secretados figuran varios fármacos importantes, como las *tiacidas,* la **furosemida,** los **salicilatos** (capítulo 26) y la mayor parte de las *penicilinas* y las *cefalosporinas* (capítulo 51). De igual manera, varios cationes orgánicos secretados son fármacos relevantes, como el **triamtereno,** la **amilorida,** la **atropina** (capítulo 13), la **morfina** (capítulo 42) y la **quinina** (capítulo 54). Al igual que otros procesos de transporte de iones en el riñón, los mecanismos de transporte de aniones y de cationes reciben su energía indirectamente del transporte activo de Na^+ y K^+ efectuado por la Na^+/K^+-ATPasa de la membrana basolateral.

Los aniones orgánicos del líquido intersticial se intercambian en la membrana basolateral por α-cetoglutarato citoplásmico mediante un antiportador (es decir, un intercambiador que acopla la captación y liberación de α-cetoglutarato con la

captación y liberación, en la dirección opuesta, de un anión orgánico diferente), y desde el citoplasma difunden pasivamente hacia la luz del túbulo (v. fig. 29.3).

Los cationes orgánicos difunden al interior de la célula a partir del intersticio y son transportados activamente hacia la luz del túbulo en intercambio por H^+.

PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS

Los péptidos natriuréticos endógenos A, B y C (ANP, BNP y CNP; v. capítulos 21 y 22) participan en la regulación de la excreción de Na^+. Son liberados por el corazón como respuesta a la distensión (A y B), por el endotelio (C) y por el cerebro (B). Activan la guanilato ciclasa (capítulo 3) y producen natriuresis tanto mediante efectos hemodinámicos renales (aumento de la presión capilar glomerular por dilatación de la arteriola aferente y constricción de la eferente), como por acciones tubulares directas. Entre estas últimas figuran la inhibición de la reabsorción de Na^+ y agua en el túbulo contorneado proximal estimulada por angiotensina II y la reabsorción de agua en el túbulo colector inducida por la ADH.

En el riñón, el procesamiento postraducción de la prohormona ANP difiere respecto al que tiene lugar en otros tejidos, y ocasiona la adición de cuatro aminoácidos más al extremo amino del ANP para formar un péptido relacionado, *urodilatina,* el cual promueve la excreción de Na^+ a través de su acción sobre receptores de la cara luminal de las células del conducto colector.

PROSTAGLANDINAS Y FUNCIÓN RENAL

Las prostaglandinas (PG; capítulo 17) generadas en el riñón modulan su hemodinámica y su función excretora. En el ser humano, las principales prostaglandinas renales tienen acciones vasodilatadoras y natriuréticas: PGE_2 en la médula y PGI_2 (prostaciclina) en los glomérulos. Entre los factores que estimulan su síntesis se hallan la isquemia, la angiotensina II, la ADH y la bradicinina.

En condiciones basales, la síntesis de prostaglandinas es baja. Sin embargo, cuando se liberan vasoconstrictores (p. ej., angiotensina II, noradrenalina), la PGE_2 y la PGI_2 los compensan, preservando el flujo sanguíneo renal con su acción vasodilatadora.

La influencia de las prostaglandinas renales en el equilibrio de NaCl y en la hemodinámica puede deducirse a partir de los efectos de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE, que reducen la producción de prostaglandinas al inhibir la ciclooxigenasa; v. capítulo 26). Los AINE ejercen un efecto modesto o nulo en la función renal de personas sanas, pero de manera predecible causan insuficiencia renal aguda en sujetos aquejados de trastornos clínicos en los que la hemodinámica renal depende de la biosíntesis de prostaglandinas vasodilatadoras. Entre estos trastornos figuran la cirrosis hepática, la insuficiencia cardíaca, el síndrome nefrótico, la glomerulonefritis y la contracción del volumen extracelular (v. capítulo 57, tabla 57.1). Los AINE incrementan la presión arterial en pacientes con un tratamiento frente a la hipertensión al alterar la vasodilatación mediada por PG y la excreción de NaCl. Estos compuestos potencian la retención de NaCl y agua en sujetos afectados por insuficiencia cardíaca (v. capítulo 22), en parte a través de este mecanismo directo.[4]

[4]Además, los AINE reducen la eficacia de muchos de los diuréticos empleados en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca al competir con ellos por el mecanismo de transporte aniónico orgánico (TAO) descrito antes; los diuréticos de asa y las tiacidas actúan desde el interior de la luz al inhibir el mecanismo de intercambio (v. más adelante en este capítulo), de forma que bloquear la secreción hacia la luz reduce la eficacia al disminuir su concentración en su lugar de acción.

FÁRMACOS QUE ACTÚAN SOBRE EL RIÑÓN

DIURÉTICOS

Los diuréticos son fármacos que aumentan la excreción de Na^+ y agua. Estos compuestos reducen la reabsorción de Na^+ y un anión acompañante (generalmente Cl^-) del filtrado, y el aumento de la pérdida de agua es secundario al incremento de la excreción de NaCl (natriuresis). Esto puede lograrse mediante:

- Una acción directa sobre las células de la nefrona.
- Una acción indirecta por modificación del contenido del filtrado.

Puesto que se reabsorbe una notable proporción del NaCl y el agua que pasan al túbulo en el glomérulo (v. tabla 29.1), incluso una disminución ligera de su reabsorción puede dar lugar a un gran incremento de la excreción de Na^+. La figura 29.4 resume los mecanismos y los lugares de acción de diversos diuréticos, y la figura 29.5 aporta información más detallada sobre diferentes tipos de fármacos.

La mayoría de los diuréticos con acción directa en las células de la nefrona actúan desde la luz del túbulo y alcanzan sus lugares de acción tras ser secretados al túbulo proximal (salvo la **espironolactona**).

DIURÉTICOS QUE ACTÚAN DIRECTAMENTE SOBRE LAS CÉLULAS DE LA NEFRONA

Los principales diuréticos de utilidad clínica actúan sobre:

- Rama ascendente del asa de Henle.
- Túbulo distal inicial.
- Túbulos y conductos colectores.

Greger et al. (2005) ofrecen una revisión más detallada de las acciones y las aplicaciones clínicas de los diuréticos.

Diuréticos de asa

Los diuréticos de asa (v. fig. 29.5B) son los diuréticos más efectivos (v. una comparación con las tiacidas en la figura 29.6) y pueden inducir la excreción del 15-25% del Na^+ en el filtrado. A menudo, su acción se describe –con una frase que evoca un cuadro bastante molesto– como causante de un «flujo urinario torrencial». El principal representante es la **furosemida;** otro compuesto alternativo es la **bumetanida.** Estos fármacos actúan fundamentalmente en la porción gruesa de la rama ascendente, donde inhiben el transporte de $Na^+/K^+/2Cl^-$ de la membrana luminal al combinarse con el sitio de unión de Cl^-.

De igual modo, los diuréticos de asa presentan un efecto venodilatador poco conocido. La administración intravenosa de furosemida a sujetos con edema pulmonar debido a una insuficiencia cardíaca aguda (v. capítulo 22) produce un efecto vasodilatador de utilidad terapéutica independiente del inicio de la diuresis. Como posibles mecanismos responsables de esta acción figuran la disminución de la capacidad de respuesta vascular a los vasoconstrictores, como angiotensina II y noradrenalina; el aumento de la formación de prostaglandinas vasodilatadoras (v. anteriormente); la disminución de la síntesis de la hormona natriurética endógena semejante a la ouabaína (inhibidor de la Na^+/K^+-ATPasa; v. capítulo 21), la cual ejerce una acción vasoconstrictora; y efectos de apertura de canales de K^+ en las arterias de resistencia (v. Greger et al., 2005).

Los diuréticos de asa favorecen la llegada de Na^+ a la nefrona distal, lo que da lugar a la pérdida de H^+ y K^+. Puesto que en la orina se excreta Cl^-, pero no HCO_3^-, la concentración plasmática de este anión aumenta conforme se reduce el volumen plasmático –una forma de alcalosis metabólica conocida como «alcalosis por contracción».

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

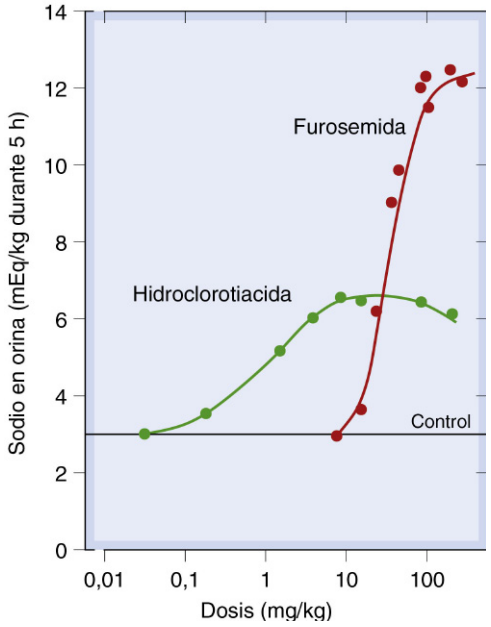


Fig. 29.6 Curvas de dosis-respuesta de furosemida e hidroclorotiacida que muestran diferencias en potencia y efecto máximo («techo»). Obsérvese que estas dosis no se emplean clínicamente. *(Adaptado de Timmerman RJ et al 1964 Curr Ther Res 6, 88.)*

Los diuréticos de asa incrementan la excreción de Ca^{2+} y Mg^{2+} y reducen la del ácido úrico.

Aspectos farmacocinéticos

Los diuréticos de asa se absorben en el tubo digestivo y suelen administrarse por vía oral. También pueden administrarse por vía intravenosa en casos urgentes (p. ej., edema pulmonar agudo) o cuando la absorción intestinal esté alterada, por ejemplo como consecuencia de una reducción de la perfusión intestinal en pacientes aquejados de insuficiencia cardíaca congestiva grave, los cuales pueden adquirir resistencia a los diuréticos administrados por vía oral. Cuando se administran por vía oral, actúan en el plazo de 1 h; en la forma de administración intravenosa, su efecto máximo se alcanza a los 30 min. Los diuréticos de asa se unen intensamente a las proteínas plasmáticas y no pasan directamente al filtrado glomerular. Alcanzan su lugar de acción –la membrana luminal de las células de la rama ascendente gruesa– al ser secretados en el túbulo contorneado proximal por el mecanismo transportador de ácidos orgánicos; la fracción así secretada se elimina de este modo con la orina.

En el síndrome nefrótico,[5] los diuréticos de asa se unen a la albúmina en el líquido tubular, por lo que no pueden actuar sobre el transportador de $Na^+/K^+/2Cl^-$, lo cual supone otra causa de resistencia a los diuréticos. De igual modo, la variabilidad molecular de este transportador podría ser relevante en algunos casos de resistencia a los diuréticos (Shankar y Brater, 2003).

La fracción del diurético no excretada en la orina se metaboliza, fundamentalmente en el hígado –la **bumetanida** por el sistema del citocromo P450 y la **furosemida** se glucuroniza. La semivida plasmática es de unos 90 min (más prolongada en la insuficiencia renal) y su duración de acción es de 3-6 h.

[5]Varias enfermedades que ocasionan lesiones en los glomérulos renales alteran su capacidad de retener la albúmina plasmática, lo que se traduce en una pérdida masiva de albúmina en la orina con reducción de la concentración plasmática; esto, a su vez, puede ser origen de un edema periférico. Esta constelación se denomina síndrome nefrótico.

Las aplicaciones clínicas de los diuréticos de asa se exponen en el cuadro.

Aplicaciones clínicas de los diuréticos de asa (p. ej., furosemida)

- Los diuréticos de asa se utilizan (¡de forma cautelosa!), junto con restricción de sal en la dieta y, a menudo, se acompañan de otros tipos de diuréticos, en el tratamiento de la sobrecarga de sal y agua asociada a:
  - *Edema pulmonar agudo*.
  - *Insuficiencia cardíaca crónica*.
  - *Cirrosis* hepática complicada con ascitis.
  - *Síndrome nefrótico*.
  - *Insuficiencia renal*.
- Tratamiento de la *hipertensión arterial* complicada con insuficiencia renal (se prefieren las tiacidas cuando se conserva la función renal).
- Tratamiento de la *hipercalcemia* tras la reposición del volumen plasmático con solución de NaCl intravenosa.

Efectos adversos

Los efectos adversos relacionados directamente con las acciones renales de los diuréticos de asa son frecuentes.[6] A menudo se produce una pérdida excesiva de Na^+ y agua, en particular en ancianos, y pueden provocar hipovolemia e hipotensión. Son también comunes la pérdida de K^+, lo que da lugar a una concentración plasmática baja de este catión (hipopotasemia), y la generación de alcalosis metabólica. La hipopotasemia potencia los efectos y la toxicidad de varios fármacos (p. ej., **digoxina** y antiarrítmicos de tipo III, capítulo 21), por lo que constituyen una fuente clínicamente significativa de interacciones farmacológicas. En caso necesario, la hipopotasemia se puede evitar o tratar mediante la administración simultánea de diuréticos ahorradores de K^+ (v. más adelante), o acompañándose en algunos casos de suplementos de este catión. La hipomagnesemia aparece con menos frecuencia, pero también puede tener relevancia clínica. La hiperuricemia es común y puede desencadenar una crisis aguda de gota (v. capítulo 26). La diuresis excesiva da lugar a una reducción de la perfusión renal y a deterioro renal prerrenal (un signo precoz de esto es el aumento de la concentración sérica de urea).

Los efectos adversos *no relacionados con las acciones renales* de estos fármacos son raros. La hipoacusia relacionada con la dosis (facilitada por la utilización simultánea de un antibiótico aminoglucósido) se atribuye a la alteración del transporte iónico en la membrana basolateral de las estrías vasculares del oído interno. Esta reacción aparece únicamente en dosis mucho más altas de las necesarias para la diuresis. Pueden producirse reacciones adversas no relacionadas con el efecto farmacológico principal (p. ej., exantemas, depresión de la médula ósea).

Diuréticos que actúan en el túbulo distal

Los diuréticos que actúan en el túbulo distal son las tiacidas (p. ej., **bendroflumetiacida, hidroclorotiacida**) y fármacos relacionados (p. ej., **clortalidona, indapamida** y **metolazona;** v. fig. 29.5C).

Las tiacidas son menos efectivas que los diuréticos de asa, al menos en términos de aumento máximo de la velocidad de formación de orina, aunque se prefieren para tratar la

[6]Estos efectos secundarios se observan de forma extrema en el síndrome de Bartter de tipo 1, una rara enfermedad autosómica recesiva monogénica del transportador $Na^+/K^+/2\ Cl^-$, entre cuyas características se incluyen polihidramnios (secundario a la poliuria fetal) y, después del nacimiento, pérdida renal de sal, hipotensión arterial, alcalosis metabólica hipopotasémica e hipercalciuria.

hipertensión no complicada (capítulo 22). Se toleran mejor que los diuréticos de asa y se ha demostrado en diversos ensayos clínicos que reducen los riesgos de accidente cerebrovascular e infarto de miocardio asociados a la hipertensión. En el ensayo clínico más amplio realizado sobre la clortalidona (ALLHAT, 2002), esta obtuvo unos resultados semejantes a los de los antihipertensivos más modernos (un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina [ECA] y un antagonista del calcio). Se unen al sitio del Cl^- del sistema cotransportador de Na^+/Cl^- del túbulo distal, inhiben su acción y provocan natriuresis con pérdida de Na^+ y Cl^- en la orina. La contracción resultante de la volemia estimula la secreción de renina, lo que induce la formación de angiotensina y la secreción de aldosterona (capítulo 22, v. figs. 22.4 y 22.9). Este mecanismo homeostático limita el efecto del diurético en la presión arterial y origina que la relación *in vivo* entre la dosis y la respuesta hipotensora muestre una pendiente muy suave durante la administración prolongada.

Por consiguiente, los efectos de los compuestos tiacídicos en el equilibrio del Na^+, K^+, H^+ y Mg^{2+} son semejantes desde el punto de vista cualitativo a los de los diuréticos de asa, aunque su magnitud es inferior. Sin embargo, a diferencia de los diuréticos de asa, las tiacidas reducen la excreción de Ca^+, lo que puede ser beneficioso en pacientes ancianos con riesgo de osteoporosis. Este efecto podría favorecer a las tiacidas frente a los diuréticos de asa en relación con el metabolismo óseo (Aung y Htay, 2011).

A pesar de que las tiacidas ejercen un efecto más leve que los diuréticos de asa cuando se administran en monoterapia, la administración simultánea de una tiacida y un diurético de asa tiene un efecto sinérgico, ya que este último estimula la llegada de una fracción mayor de la carga filtrada de Na^+ al lugar de acción de aquella en el túbulo distal.

Los diuréticos tiacídicos desarrollan una acción vasodilatadora (v. capítulos 4 y 22). Cuando se emplean en el tratamiento de la hipertensión arterial (capítulo 22), la disminución inicial de la presión arterial se debe a la disminución de la volemia producida por la diuresis, pero en una etapa posterior puede complementarse con una vasodilatación.

Los diuréticos tiacídicos tienen un efecto paradójico en la diabetes insípida, ya que *reducen* el volumen de la orina al alterar la producción de fluido hipotónico en el túbulo distal y, por tanto, disminuyen la capacidad renal de secreción de orina hipotónica (es decir, reducen la eliminación de agua libre).

Aspectos farmacocinéticos

Las tiacidas y los fármacos relacionados son eficaces por vía oral. Todos ellos se excretan en la orina, principalmente por secreción tubular, y compiten con el ácido úrico por el transportador de aniones orgánico (TAO; v. capítulo 9). La bendroflumetiacida alcanza su efecto máximo a las 4-6 h con una duración comprendida entre 8 y 12 h. La clortalidona posee una acción de mayor duración.

La aplicación clínica de los diuréticos tiacídicos se expone en el cuadro clínico.

Aplicaciones clínicas de los diuréticos tiacídicos (p. ej., bendroflumetiacida)

- *Hipertensión arterial*.
- *Insuficiencia cardíaca* leve (habitualmente se prefieren los diuréticos de asa).
- *Edema* resistente grave (se usa la **metolazona** junto con diuréticos de asa).
- Prevención de la formación de cálculos en la *hipercalciuria idiopática*.
- *Diabetes insípida nefrogénica*.

Efectos adversos

Además del aumento de la *frecuencia urinaria,* el efecto adverso más común de las tiacidas no relacionado claramente con su acción renal es la *disfunción eréctil*. Esto se puso de manifiesto en un análisis sobre las razones aducidas por los pacientes para abandonar el tratamiento a lo largo de un estudio ciego sobre hipertensión leve realizado por el Medical Research Council, en el que (para sorpresa de los investigadores) la disfunción eréctil en este grupo era sustancialmente más frecuente que la registrada en los grupos asignados a antagonistas de los receptores adrenérgicos β o a placebo. La disfunción eréctil asociada a las tiacidas es reversible. Su incidencia es menor utilizando las dosis bajas que son habituales en la práctica clínica, aunque el efecto continúa siendo un problema. La *pérdida de potasio* puede ser asimismo importante, al igual que la de Mg^{2+}. La excreción de ácido úrico está reducida y se dan casos de alcalosis hiperclorémica.

Se cree que el *deterioro de la tolerancia a la glucosa* (v. capítulo 31), como consecuencia de la inhibición de la secreción de insulina, se debe a la activación de los canales de K_{ATP} en las células de los islotes pancreáticos.[7] El **diazóxido,** una tiacida no diurética, también activa los canales de K_{ATP}, dando lugar a vasodilatación y deterioro de la secreción de insulina. Se piensa que la **indapamida** reduce la presión arterial con menos alteraciones metabólicas que otros fármacos afines, probablemente porque se comercializa a una dosis equivalente inferior.

La hiponatremia es un efecto potencialmente grave, en especial en ancianos. La hipopotasemia es a veces causa de interacción farmacológica adversa (v. anteriormente en el apartado referido a los diuréticos de asa) y puede generar cuadros de encefalopatía en pacientes con hepatopatía grave.

Las reacciones adversas no relacionadas con el efecto farmacológico principal (p. ej., exantemas, discrasias sanguíneas) son infrecuentes, aunque pueden ser graves.

Antagonistas de la aldosterona

La **espironolactona** y la **eplerenona** (Weinberger, 2004) poseen un efecto diurético muy limitado cuando se administran en monoterapia, ya que el intercambio distal de Na^+/K^+ –la región donde actúan (v. fig. 29.5D)– solamente es responsable de la reabsorción de un 2% del Na^+ filtrado. No obstante, ejercen unos importantes efectos antihipertensivos (capítulo 22), prolongan la supervivencia en algunos pacientes afectados por insuficiencia cardíaca (capítulo 22) y pueden evitar la hipopotasemia cuando se combinan con diuréticos de asa o tiacidas. Compiten con la aldosterona en sus receptores intracelulares (v. capítulo 33), inhibiendo así la retención distal de Na^+ y la secreción distal de K^+ (v. fig. 29.5D).

Aspectos farmacocinéticos

La espironolactona se absorbe bien en el tubo digestivo. Su semivida plasmática solamente es de 10 min, pero su metabolito activo, la **canrenona,** presenta una semivida plasmática de 16 h. La acción de la espironolactona puede atribuirse a la canrenona. De acuerdo con esta noción, el comienzo de su acción es muy lento y tarda varios días en desarrollarse. La eplerenona tiene una semivida más corta que la canrenona y carece de metabolitos activos. Se administra por vía oral una vez al día.

Efectos adversos

Los antagonistas de la aldosterona predisponen a la hiperpotasemia, la cual puede ser mortal. Los suplementos de potasio no deben administrarse simultáneamente más que en circunstancias excepcionales y bajo control riguroso, que incluye la monitorización de las concentraciones plasmáticas

[7] El grupo de fármacos relacionados químicamente con la sulfonilurea empleados para tratar la diabetes mellitus (capítulo 31) actúa de forma opuesta, cerrando los canales de K_{ATP} y potenciando la secreción de insulina.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de creatinina y electrólitos cuando se utilizan en pacientes con insuficiencia renal, en particular si reciben otros fármacos que incrementan las concentraciones plasmáticas de K^+, como los *inhibidores de la ECA*, los *antagonistas de los receptores de angiotensina (sartanes)* (capítulo 22) o los *antagonistas de los receptores adrenérgicos*, (capítulo 14) –como suele ser el caso de muchos pacientes afectados por insuficiencia cardíaca–. Los trastornos digestivos son relativamente frecuentes. Las acciones de la espironolactona/canrenona en los receptores de progesterona y andrógenos en tejidos diferentes del riñón pueden originar ginecomastia, trastornos menstruales y atrofia testicular. La eplerenona muestra una menor afinidad por estos receptores, y los efectos estrogénicos son menos frecuentes al utilizar dosis aprobadas de este compuesto.

Las aplicaciones clínicas de los diuréticos ahorradores de potasio se resumen en el cuadro clínico.

Aplicaciones clínicas de los diuréticos ahorradores de potasio (p. ej., amilorida, espironolactona)



- Junto con diuréticos secretores de K^+ (p. ej., de asa o tiacidas) para prevenir las pérdidas de K^+, sobre todo cuando la hipopotasemia sea especialmente peligrosa (p. ej., en pacientes que requieren **digoxina** o **amiodarona;** v. capítulo 21).
- La **espironolactona** o la **eplerenona** se utilizan:
  - En la *insuficiencia cardíaca*, para mejorar la supervivencia (v. capítulo 21).
  - En el *hiperaldosteronismo primario* (síndrome de Conn).
  - En la *hipertensión esencial resistente* (en especial, la hipertensión por renina baja).
  - En el *hiperaldosteronismo secundario* a cirrosis hepática complicada con ascitis.

Triamtereno y amilorida

Al igual que los antagonistas de la aldosterona, el **triamtereno** y la **amilorida** presentan una eficacia diurética limitada, puesto que también actúan en la nefrona distal, donde únicamente tiene lugar una pequeña parte de la reabsorción de Na^+. De igual modo, actúan en los túbulos y los conductos colectores, donde inhiben la reabsorción de Na^+ al inhibir los canales de Na^+ de la luz (v. capítulo 4) y reducen la excreción de K^+ (v. fig. 29.5D).

Pueden administrarse junto con diuréticos de asa o tiacidas para mantener el equilibrio del potasio.

Aspectos farmacocinéticos

El triamtereno se absorbe bien en el tubo digestivo. Su acción comienza en el plazo de 2 h y la duración de su acción es de 12-16 h. Se metaboliza parcialmente en el hígado y en parte se elimina sin sufrir modificación alguna con la orina. La amilorida se absorbe peor y el comienzo de su acción es más lento; su efecto máximo se logra a las 6 h y su acción dura unas 24 h. La mayor parte del fármaco se elimina sin cambios con la orina.

Efectos adversos

El principal efecto adverso, la hiperpotasemia, se relaciona con la acción farmacológica de estos fármacos y puede ser peligroso, en especial en pacientes con insuficiencia renal o que toman otros fármacos que aumentan las concentraciones plasmáticas de K^+ (v. anteriormente). Aunque se han descrito trastornos digestivos, son poco frecuentes. Se ha detectado la presencia de triamtereno en los cálculos renales, aunque se desconoce su etiología. Son también infrecuentes las reacciones idiosincrásicas, como exantemas.

Inhibidores de la anhidrasa carbónica

Los *inhibidores de la anhidrasa carbónica* (v. fig. 29.5A) –p. ej., **acetazolamida**– incrementan la excreción de bicarbonato, con el Na^+, el K^+ y el agua, lo que determina un aumento del flujo de orina alcalina y el desarrollo de acidosis metabólica. Esta clase de fármacos, aunque no se usan actualmente como diuréticos, aún se emplean en el tratamiento del glaucoma para reducir la formación de humor acuoso (capítulo 13), en determinados tipos de epilepsia infantil (capítulo 45) y para acelerar la aclimatación a altitudes elevadas.

La pérdida urinaria de bicarbonato agota el bicarbonato extracelular, por lo que el efecto diurético de los inhibidores de la anhidrasa carbónica es, en consecuencia, autolimitante. La acetazolamida es una sulfamida que, como otros fármacos de este grupo, puede producir efectos secundarios, como exantemas, discrasias sanguíneas y nefritis intersticial.

DIURÉTICOS QUE ACTÚAN INDIRECTAMENTE MODIFICANDO EL CONTENIDO DEL FILTRADO

Diuréticos osmóticos

Los diuréticos osmóticos son sustancias farmacológicamente inertes (p. ej., **manitol**) que se filtran en el glomérulo, pero no se reabsorben en la nefrona (v. fig. 29.4).[8] Para tener un efecto diurético, han de administrarse en una cantidad suficiente para representar una fracción apreciable de la osmolaridad del líquido tubular. En la nefrona, actúan principalmente en las porciones permeables al agua: túbulo proximal, rama descendente del asa de Henle y (en presencia de ADH; v. anteriormente) los túbulos colectores. La reabsorción pasiva de agua se reduce debido a la presencia del soluto no reabsorbible dentro del túbulo; por consiguiente, el volumen del líquido que permanece en el túbulo proximal es mayor. Esto reduce de manera secundaria la reabsorción de Na^+.

Por tanto, el principal efecto de los diuréticos osmóticos es el aumento de la cantidad de agua excretada, con un incremento menor de la excreción de Na^+. A veces se utilizan en la insuficiencia renal aguda, la cual puede deberse a una hemorragia, una lesión o una infección sistémica. En estos casos la tasa de filtración glomerular está disminuida y la absorción de NaCl y agua en el túbulo proximal es casi completa, por lo que las porciones más distales de la nefrona prácticamente «se secan» y la diuresis se detiene. Las proteínas se depositan en los túbulos y pueden obstruir el flujo de líquido. Los diuréticos osmóticos (como el **manitol** administrado por vía intravenosa en una dosis de 12-15 g) pueden limitar estos efectos, al menos cuando se administran en los estadios iniciales, aunque provocan un aumento del volumen intravascular y suponen un riesgo de insuficiencia ventricular izquierda.

También se utilizan en tratamiento de urgencia de la elevación aguda de las presiones intracraneal e intraocular. Estos tratamientos no guardan relación alguna con el riñón, sino que se basan en el incremento de la osmolaridad plasmática por solutos que no entran en el cerebro o en el ojo, lo que determina un flujo de salida de agua de estos compartimentos.

Como efectos adversos se encuentran la expansión transitoria del volumen extracelular (con riesgo de insuficiencia ventricular izquierda) y la hiponatremia. Pueden causar cefaleas, náuseas y vómitos.

[8]En la hiperglucemia la glucosa se comporta como un diurético osmótico cuando la glucemia supera el umbral de reabsorción renal (en general aproximadamente 12 mmol/l), lo que explica el síntoma cardinal de la poliuria en la diabetes mellitus; véase el capítulo 31.

Diuréticos

- En condiciones normales se elimina una proporción inferior al 1% del Na^+ filtrado.
- Los diuréticos aumentan la excreción de sales (NaCl, $NaHCO_3$) y agua.
- Los diuréticos de asa (p. ej., **furosemida**) inducen la producción de orina abundante. Inhiben al cotransportador de $Na^+/K^+/2Cl^-$ de la rama ascendente gruesa del asa de Henle. Se emplean como tratamiento de la insuficiencia cardíaca y otras enfermedades complicadas por la retención de sales y agua. La hipovolemia y la hipopotasemia constituyen sendos efectos adversos relevantes.
- Las tiacidas (p. ej., **bendroflumetiacida**) son diuréticos menos efectivos que los diuréticos de asa. Inhiben el cotransportador de Na^+/Cl^- del túbulo contorneado distal. Se utilizan para tratar la hipertensión arterial. La disfunción eréctil constituye un importante efecto adverso. Pueden provocar hipopotasemia y otros efectos metabólicos.
- Diuréticos ahorradores de potasio:
  - Actúan en la nefrona distal y los túbulos colectores; son diuréticos muy débiles, aunque eficaces en algunas formas de hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca, y pueden evitar la hipopotasemia asociada a los diuréticos de asa o las tiacidas.
  - **Espironolactona** y **eplerenona:** compiten con la aldosterona por su receptor.
  - **Amilorida** y **triamtereno:** actúan bloqueando los canales de sodio regulados por el mediador proteico de la aldosterona.

FÁRMACOS QUE MODIFICAN EL pH DE LA ORINA

Es posible generar valores de pH urinario comprendidos entre 5 y 8,5 mediante la administración de fármacos.

Los inhibidores de la anhidrasa carbónica aumentan el pH de la orina mediante la inhibición de la reabsorción de bicarbonato (v. anteriormente). El **citrato** (administrado por vía oral en forma de una mezcla de sales de sodio y de potasio) se metaboliza a través del ciclo de Krebs para generar bicarbonato, cuya excreción da lugar a una orina alcalina. Este fenómeno podría tener cierto efecto antibacteriano, además de mejorar la disuria (un síntoma frecuente de la infección vesical caracterizado por la sensación de quemazón en la micción). Por otra parte, una fracción del citrato se elimina en la orina e inhibe la formación de cálculos urinarios. La alcalinización es importante para prevenir que algunos fármacos que son ácidos débiles con escasa hidrosolubilidad, como las *sulfamidas* (v. capítulo 51) cristalicen en la orina; de igual modo, disminuye la formación cálculos de ácido úrico y de cistina al favorecer la forma aniónica cargada que es más hidrosoluble (capítulo 8).

La alcalización de la orina favorece la excreción de fármacos que son ácidos débiles (p. ej., salicilatos y algunos barbitúricos). En los pacientes con sobredosis de salicilatos se utiliza en algunas ocasiones bicarbonato sódico intravenoso (capítulo 9).

Se puede disminuir el pH urinario con **cloruro amónico,** aunque rara vez se emplea clínicamente esta posibilidad, salvo en una prueba específica de detección de los diferentes tipos de acidosis tubular renal.

FÁRMACOS QUE MODIFICAN LA EXCRECIÓN DE MOLÉCULAS ORGÁNICAS

El metabolismo y la excreción del ácido úrico son relevantes en el tratamiento y la prevención de la gota (capítulo 26), por lo que abordaremos brevemente algunos aspectos relativos a su excreción.

El ácido úrico deriva del catabolismo de las purinas y está presente en el plasma principalmente en forma de urato ionizado. En el ser humano, pasa libremente al filtrado glomerular y en su mayoría se reabsorbe en el túbulo contorneado proximal, aunque también se secreta al túbulo una pequeña cantidad por un mecanismo secretor de aniones. El resultado neto es la excreción de alrededor del 8-12% del urato filtrado. El mecanismo secretor suele resultar inhibido por dosis bajas de fármacos que modifican la eliminación de ácido úrico (v. más adelante), mientras que el bloqueo de su reabsorción precisa de dosis más altas. Por consiguiente, las dosis bajas de estos compuestos favorecen la retención de ácido úrico, mientras que las dosis altas potencian su secreción. La concentración plasmática normal de urato se acerca a 0,24 mmol/l. En algunos sujetos, la concentración plasmática es alta y predispone a la gota (v. capítulo 26). Los fármacos que incrementan la eliminación de urato (*uricosúricos,* como el **probenecid** y la **sulfinpirazona**) resultan útiles en estos pacientes, aunque han sido sustituidos en gran medida por el **alopurinol,** el cual inhibe la síntesis de urato (capítulo 26).

El probenecid inhibe la reabsorción de urato en el túbulo proximal y aumenta su excreción. Ejerce un efecto contrario sobre penicilina, puesto que inhibe su secreción en los túbulos y eleva su concentración plasmática. Al ser administrado por vía oral, el probenecid se absorbe bien en el tubo digestivo y alcanza concentraciones plasmáticas máximas en unas 3 h. Aproximadamente un 90% del fármaco se une a la albúmina plasmática. El fármaco libre pasa al filtrado glomerular, pero mucho más se secreta activamente al túbulo proximal, donde puede difundir de nuevo en sentido inverso por su notable liposolubilidad (v. también capítulo 9). La sulfinpirazona actúa de forma similar.

El efecto más notable de los fármacos uricosúricos es la inhibición de la reabsorción de urato y la reducción de sus concentraciones plasmáticas. Tanto el probenecid como la sulfinpirazona inhiben tanto la secreción como la reabsorción de urato y, cuando se administran en dosis subterapéuticas, aumentan la uricemia.

FÁRMACOS UTILIZADOS EN LA INSUFICIENCIA RENAL

Numerosos fármacos usados en la insuficiencia renal (p. ej., antihipertensivos, preparados de vitamina D y **epoetina**) se tratan en otros capítulos. En esta insuficiencia son particularmente importantes trastornos electrolíticos, como la *hiperfosfatemia* y la *hiperpotasemia,* que pueden requerir abordaje farmacológico.

HIPERFOSFATEMIA

El metabolismo del fosfato presenta una estrecha relación con el del calcio y se describe en el capítulo 36.

El antiácido **hidróxido de aluminio** (capítulo 30) se une a los fosfatos en el tubo digestivo para reducir su absorción, aunque puede provocar una elevación del aluminio plasmático en los pacientes en hemodiálisis.[9] Los compuestos que se unen a los fosfatos y contienen calcio (p. ej., carbonato de calcio) se utilizan de manera muy frecuente. Estos fármacos están

[9]Antes de que Kerr identificara la causa en Newcastle, el uso de alumbre potásico para la depuración de aguas del servicio de suministro municipal dio lugar al desarrollo de un terrible cuadro neurodegenerativo conocido como «demencia por diálisis» y a una forma de enfermedad ósea particularmente dolorosa y resistente al tratamiento.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

contraindicados en la hipercalcemia o la hipercalciuria, aunque hasta hace poco tiempo se creía que eran seguros. Sin embargo, las sales cálcicas pueden predisponer a calcificación tisular (incluso de las paredes arteriales) y los fármacos que se unen a fosfatos y contienen calcio pueden estar implicados en la elevada tasa de mortalidad de los trastornos cardiovasculares en pacientes sometidos a diálisis (Goldsmith et al., 2004).

Una resina de intercambio de aniones, el **sevelamer,** reduce las concentraciones plasmáticas de fosfatos y presenta una menor probabilidad de desarrollo de calcificación arterial que el carbonato cálcico (Tonelli et al., 2010). Este compuesto no se absorbe y desarrolla una acción adicional de reducción del colesterol de lipoproteínas de baja densidad. Se administra en dosis de gramos por vía oral tres veces al día junto a las comidas. Entre sus efectos secundarios figuran las molestias gastrointestinales y está contraindicado en la obstrucción intestinal.

HIPERPOTASEMIA

La hiperpotasemia grave puede amenazar la vida. Se puede contrarrestar directamente la toxicidad cardíaca mediante la administración de gluconato cálcico por vía intravenosa (tabla 21.1), así como por abordajes que favorezcan la entrada de K^+ en el compartimento intracelular, como la combinación de glucosa e insulina (capítulo 31). El **salbutamol,** administrado por vía intravenosa o por inhalación, induce igualmente la captación de K^+ por las células y está indicado en esta situación (p. ej., Murdoch et al., 1991); actúa de manera sinérgica con la insulina. A menudo, se recomienda también la administración por vía intravenosa de bicarbonato sódico, que hace que el K^+ entre en las células al intercambiarse con los protones intracelulares que se forman para amortiguar el pH del líquido extracelular. Las resinas de intercambio de cationes, como el **poliestireno sulfonato sódico** o **cálcico,** administradas en enema o por vía oral (en combinación con **sorbitol** para evitar el estreñimiento), permiten eliminar una cantidad excesiva de potasio del organismo. La diálisis es necesaria con cierta frecuencia.

FÁRMACOS UTILIZADOS EN TRASTORNOS DEL APARATO GENITOURINARIO

La enuresis es un fenómeno normal en niños de corta edad y se mantiene en alrededor del 5% de los niños de 10 años. Los trastornos de la micción se tornan más comunes al avanzar la edad. Sin embargo, no es fácil evitar la incontinencia sin provocar retención urinaria.

La enuresis nocturna en niños de 10 años o más puede justificar el uso de **desmopresina** (análogo de la hormona antidiurética administrado por vía oral o aerosol nasal; capítulo 33) combinada con limitación de la ingesta de líquidos.

Los síntomas de la hipertrofia prostática benigna mejoran con antagonistas de los receptores adrenérgicos α_1, como la **doxazosina** y la **tamsulosina** (capítulo 14), o con un inhibidor de la síntesis de andrógenos, como la **finasterida** (capítulo 35).

Los antagonistas de los receptores muscarínicos (capítulo 13), como la **oxibutinina,** se usan para tratar la inestabilidad neurogénica del músculo detrusor, pero su posología está limitada por sus efectos adversos. Un agonista β_3 selectivo **(mirabegrón)** ha sido aprobado recientemente para tratar la vejiga hiperactiva (v. capítulo 14).

BIBLIOGRAFÍA Y LECTURAS RECOMENDADAS

Aspectos fisiológicos

Agre, P., 2004. Aquaporin water channels (Nobel lecture). Angew. Chem. Int. Ed. 43, 4278-4290.

Gamba, G., 2005. Molecular physiology and pathophysiology of electroneutral cation–chloride cotransporters. Physiol. Rev. 85, 423-493. (*Comprehensive review of the molecular biology, structure–function relationships, and physiological and pathophysiological roles of each co-transporter*)

Greger, R., 2000. Physiology of sodium transport. Am. J. Med. Sci. 319, 51-62. (*Outstanding article. Covers not only Na^+ transport but also, briefly, that of K^+, H^+, Cl^-, HCO_3^-, Ca^{2+}, Mg^{2+} and some organic substances in each of the main parts of the nephron. Discusses regulatory factors, pathophysiological aspects and pharmacological principles*)

Lee, W., Kim, R.B., 2003. Transporters and renal drug elimination. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 44, 137-166. (*Review*)

Fármacos y aspectos terapéuticos

Diuréticos

Aung, K., Htay, T., 2011. Thiazide diuretics and the risk of hip fracture. Cochrane Database Syst. Rev. 10, Article Number: CD005185, doi:10.1002/14651858.CD005185.pub2.

Greger, R., Lang, F., Sebekova, K., Heidland, A., 2005. Action and clinical use of diuretics. In: Davison, A.M., Cameron, J.S., Grunfeld, J.P. et al., (Eds.), Oxford Textbook of Clinical Nephrology, third ed Oxford University Press, Oxford, pp. 2619-2648. (*Succinct authoritative account of cellular mechanisms; strong on clinical uses*)

Shankar, S.S., Brater, D.C., 2003. Loop diuretics: from the Na–K–2Cl transporter to clinical use. Am. J. Physiol. Renal Physiol. 284, F11-F21. (*Reviews pharmacokinetics and pharmacodynamics of loop diuretics in health and in oedematous disorders; the authors hypothesise that altered expression or activity of the $Na^+/K^+/2Cl^-$ transporter possibly accounts for reduced diuretic responsiveness*)

Weinberger, M.H., 2004. Eplerenone – a new selective aldosterone receptor antagonist. Drugs Today 40, 481-485. (*Review*)

Ca^{2+}/PO_4^- (v. también «Diuréticos», anteriormente)

Cozzolino, M., Brancaccio, D., Gallieni, M., Slatopolsky, E., 2005. Pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease. Kidney Int. 68, 429-436. (*Reviews hyperphosphataemia and hypercalcaemia as independent risk factors for higher incidence of cardiovascular events in patients with chronic kidney disease: '… hyperphosphatemia accelerates the progression of secondary hyperparathyroidism with the concomitant bone loss, possibly linked to vascular calcium-phosphate precipitation'*)

Goldsmith, D., Ritz, E., Covic, A., 2004. Vascular calcification: a stiff challenge for the nephrologist – does preventing bone disease cause arterial disease? Kidney Int. 66, 1315-1333. (*Potential danger of using calcium salts as phosphate binders in patients with chronic renal failure*)

Tonelli, M., Pannu, N., Manns, B., 2010. Drug therapy: oral phosphate binders in patients with kidney failure. N. Engl. J. Med. 362, 1312-1324.

Antihipertensivos y nefroprotección

ALLHAT Offi cers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group, 2002. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 288, 2981-2997. (*Massive trial; see also Appel, L.J. for editorial comment: 'The verdict from ALLHAT – thiazide diuretics are the preferred initial therapy for hypertension'. JAMA 288, 3039–3042*)

Nijenhuis, T., Vallon, V., van der Kemp, A.W., et al., 2005. Enhanced passive Ca^{2+} reabsorption and reduced Mg^{2+} channel abundance explains thiazide-induced hypocalciuria and hypomagnesemia. J. Clin. Invest 115, 1651-1658. (*Micropuncture studies in mouse knockouts showing that enhanced passive Ca^{2+} transport in the proximal tubule rather than active Ca^{2+} transport in distal convolution explains thiazide-induced hypocalciuria*)

Trastornos relacionados con los iones sodio y potasio

Coca, S.G., Perazella, M.A., Buller, G.K., 2005. The cardiovascular implications of hypokalemia. Am. J. Kidney Dis. 45, 233-247. (*The recent discovery that aldosterone antagonists decrease pathological injury of myocardium and endothelium has focused interest on their mechanism; this review addresses the relative benefits of modulating potassium balance versus non-renal effects of aldosterone blockade*)

Murdoch, I.A., Dos Anjos, R., Haycock, G.B., 1991. Treatment of hyperkalaemia with intravenous salbutamol. Arch. Dis. Child. 66, 527-528. (*First description of this approach in children*)

Tratamiento farmacológico de las nefropatías

Carmichael, D.J.S., 2005. Handling of drugs in kidney disease. In: Davison, A.M., Cameron, J.S., Grunfeld, J.P. et al., (Eds.), Oxford Textbook of Clinical Nephrology, third ed Oxford University Press, Oxford, pp. 2599-2618. (*Principles and practice of dose adjustment in patients with renal failure*)

30 Aparato digestivo

RESUMEN

Además de su principal función de digerir y absorber los alimentos, el aparato digestivo es uno de los principales sistemas endocrinos del organismo. También posee su propia red neuronal integradora, el sistema nervioso entérico (v. capítulo 12), que contiene aproximadamente el mismo número de neuronas que la médula espinal. El aparato digestivo es objeto de numerosas enfermedades frecuentes, desde la dispepsia hasta trastornos autoinmunitarios complejos, como la enfermedad de Crohn y los fármacos utilizados frente a estas entidades suponen el 8% de todos los recetados. Este tema ha sido revisado por Del Valle y Yamada (1990) y Goyal e Hirano (1996). En este capítulo repasaremos brevemente el control fisiológico de la función del aparato digestivo y pasaremos después a comentar las características farmacológicas de los compuestos que afectan a la secreción y la motilidad gástricas y de los utilizados para tratar la inflamación intestinal.

INERVACIÓN Y HORMONAS DEL APARATO DIGESTIVO

Los vasos sanguíneos y las glándulas (exocrinas, endocrinas y paracrinas) del aparato digestivo se encuentran tanto bajo control neuronal como hormonal.

CONTROL NEURONAL

En el tubo digestivo existen dos plexos intramurales principales: el *plexo mientérico (plexo de Auerbach),* entre las capas musculares longitudinal externa y circular media, y el *plexo submucoso (plexo de Meissner)* en la cara luminal de la capa muscular circular. Ambos plexos están interconectados y sus células ganglionares reciben fibras parasimpáticas preganglionares del vago, que son principalmente colinérgicas y en su mayor parte excitadoras, aunque algunas son inhibidoras. Además de inervar directamente los vasos sanguíneos, el músculo liso y algunas células glandulares, algunas fibras simpáticas envían terminaciones nerviosas a los plexos, donde inhiben la secreción de acetilcolina (v. capítulo 12).

Las neuronas de los plexos constituyen el *sistema nervioso entérico* y secretan no solo acetilcolina y noradrenalina, sino también 5-hidroxitriptamina (5-HT), purinas, óxido nítrico (NO) y diversos péptidos farmacológicamente activos (v. capítulos 12-20). El plexo entérico contiene neuronas sensitivas que responden a estímulos mecánicos y químicos.

CONTROL HORMONAL

Las hormonas del aparato digestivo comprenden secreciones tanto endocrinas como paracrinas. Las secreciones endocrinas (es decir, sustancias liberadas al torrente sanguíneo) son en su mayoría péptidos sintetizados por células endocrinas de la mucosa. Como ejemplos destacados cabe citar la *gastrina* y la *colecistocinina*. Las secreciones paracrinas incluyen muchos péptidos reguladores que son liberados por células especializadas y diseminadas por la pared del tubo digestivo. Estas hormonas actúan sobre las células cercanas y la más importante de estas en el estómago es la *histamina.* Los componentes de algunas de estas secreciones paracrinas también actúan como neurotransmisores.

Los fármacos administrados por vía oral son absorbidos, obviamente, durante su paso por el tubo digestivo (capítulo 8). Otras funciones del aparato digestivo que son relevantes desde el punto de vista de la intervención farmacológica son:

- Secreción gástrica.
- Vómitos (emesis) y náuseas.
- Motilidad intestinal y expulsión de las heces.
- Formación y excreción de la bilis.

SECRECIÓN GÁSTRICA

El estómago secreta unos 2,5 l de jugo gástrico al día. Los principales componentes exocrinos son proenzimas, como la *prorrenina* y el *pepsinógeno,* sintetizadas por las *células principales* o *pépticas,* y ácido clorhídrico (HCl) y *factor intrínseco* (v. capítulo 25) secretado por las *células parietales* u *oxínticas.* La producción de ácido es importante para la promoción de la digestión proteolítica de los alimentos, la absorción de hierro y la eliminación de patógenos. Las células secretoras de moco abundan en la mucosa gástrica. De igual modo, se secretan iones bicarbonato, que quedan atrapados en el moco creando una barrera protectora de tipo gel que mantiene un pH de 6-7 en la superficie de la mucosa a pesar de la mayor acidez del entorno (pH 1-2). El alcohol y la bilis pueden destruir esta capa protectora. Las prostaglandinas «citoprotectoras» producidas localmente estimulan la secreción de moco y bicarbonato.

Se cree que los trastornos en estos mecanismos de secreción y protección están implicados en la patogenia de la *úlcera péptica* y en otros tipos de alteraciones gástricas, como la *enfermedad por reflujo gastroesofágico* (ERGE) y las lesiones causadas por los antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN ÁCIDA DE LAS CÉLULAS PARIETALES

Las alteraciones de la secreción ácida son especialmente importantes en la patogenia de la úlcera péptica y constituyen una diana farmacológica destacada. La secreción de las células parietales es una solución isotónica de HCl (150 mmol/l), con un pH menor de 1 y una concentración de H^+ más de un millón de veces superior a la plasmática. Para producirla, el Cl^- es transportado activamente a los *canalículos* celulares, comunicados con la luz de las glándulas gástricas y, por tanto, con el estómago. Esta secreción va acompañada de la de K^+, que a continuación se intercambia por H^+ del interior celular por una K^+/H^+-ATPasa (la «bomba de protones»; fig. 30.1). En la célula, la anhidrasa carbónica cataliza la combinación de dióxido de carbono y agua para formar ácido carbónico, que se disocia en iones H^+ y bicarbonato. Estos últimos se intercambian a través de la membrana basal de las células parietales por Cl^-. Los principales mediadores que, directa o

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

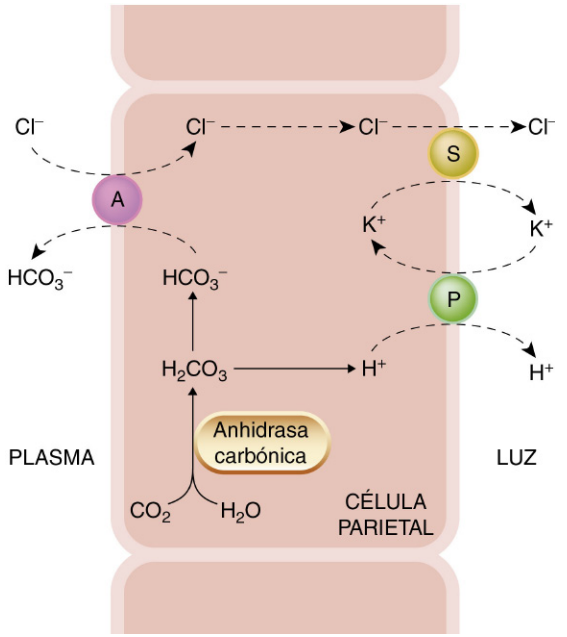


Fig. 30.1 Esquema de la secreción de ácido clorhídrico por la célula parietal gástrica. En la secreción intervienen una bomba de protones (P), que es una H^+/K^+-ATPasa, un simportador (S) para K^+ y Cl^- y un antiportador (A), que intercambia Cl^- y HCO_3^-. También puede intervenir un antiportador Na^+/H^+ situado en la cara en contacto con el plasma (no se muestra).

indirectamente, controlan la producción de ácido en las células parietales son los siguientes:

- Histamina (una hormona local estimuladora).
- Gastrina (una hormona peptídica estimuladora).
- Acetilcolina (un neurotransmisor estimulador).
- Prostaglandinas E_2 e I_2 (hormonas locales que inhiben la secreción de ácido).
- Somatostatina (una hormona peptídica inhibidora).

HISTAMINA

La histamina se analiza en el capítulo 26. En este capítulo solo se tratarán aquellos aspectos de su farmacología que son relevantes para la secreción gástrica. En el estómago abundan las células neuroendocrinas, siendo las más numerosas las *células similares a las enterocromafines* (*ECL*). Son células que contienen histamina y se asemejan a los mastocitos, localizadas en la proximidad de las células parietales. Estas células son responsables de una liberación basal continua de histamina, que es posteriormente aumentada por la gastrina y la acetilcolina. La histamina actúa de forma paracrina sobre los receptores H_2 de las células parietales, aumentando el AMPc. Estas células son sensibles a las concentraciones de histamina que están por debajo del umbral requerido para la activación de los receptores H_2 vasculares.

GASTRINA

La gastrina es un polipéptido de 34 residuos que, sin embargo, también presenta formas más cortas. Es sintetizada por las *células G* en el antro gástrico y es secretada a la sangre portal (actúa, pues, de manera endocrina). Su principal acción es la estimulación de la secreción de histamina por parte de las células ECL a través de su efecto sobre los receptores de gastrina/colecistocinina $(CCK)_2$,[1] que incrementan el Ca^{2+} intracelular. Los receptores de gastrina también están presentes en las células parietales, aunque su papel en el control de la secreción fisiológica resulta controvertido. Los receptores CCK_2 son bloqueados por el fármaco experimental **proglumida** (fig. 30.2), que inhibe débilmente la acción de la gastrina.

La gastrina también estimula la síntesis de histamina por parte de las células ECL e, indirectamente, incrementa la secreción de pepsinógeno, estimula el flujo sanguíneo y aumenta la motilidad gástrica. La liberación de gastrina está controlada

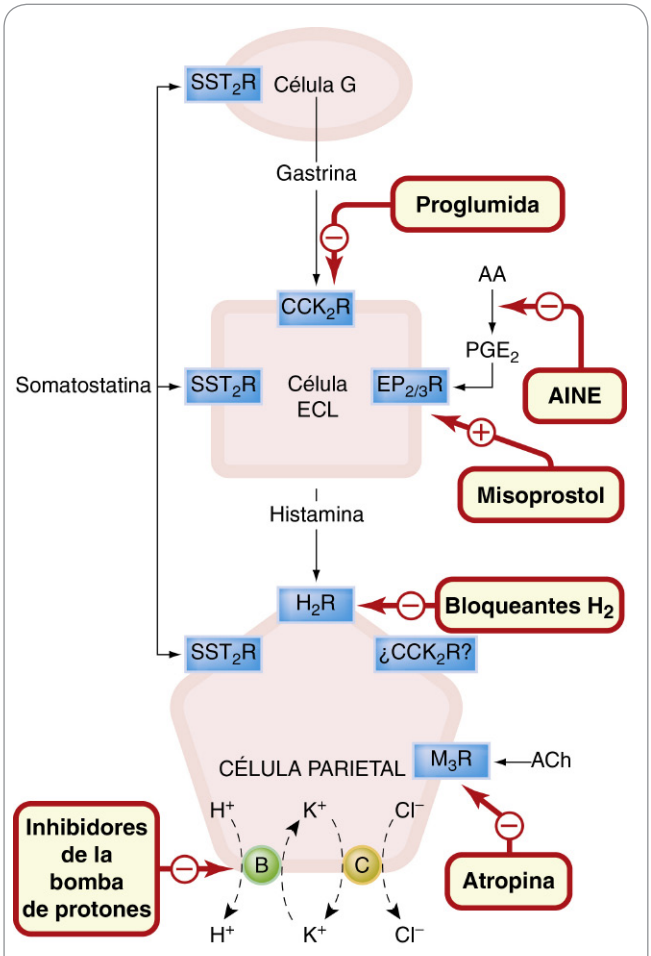


Fig. 30.2 Esquema que muestra la regulación de la célula parietal gástrica secretora de ácido, con ilustración de los lugares de acción de los fármacos que influyen en la secreción de ácido. El paso inicial en el control de la secreción fisiológica es la liberación de gastrina por las células G. La gastrina actúa a través de sus receptores CKK_2 sobre las células ECL para que liberen histamina y puede también ejercer un efecto directo secundario sobre las propias células parietales, aunque este aspecto no se ha aclarado por completo. La histamina actúa sobre los receptores H_2 de la célula parietal, a fin de elevar el nivel de AMPc, que activa la secreción de ácido por la bomba de protones. La estimulación vagal directa produce asimismo secreción ácida, y la acetilcolina liberada estimula directamente los receptores M_3 en las células parietales. Probablemente, la somatostatina ejerce una influencia inhibidora tónica sobre las células G, las células ECL y las células parietales, mientras que las prostaglandinas locales (o administradas terapéuticamente) desarrollan efectos inhibidores predominantemente sobre la función de las células ECL. AA, ácido araquidónico; ACh, acetilcolina; AINE, antiinflamatorios no esteroideos; C cotransportador para K^+ y Cl^-; CCK_2R, receptor de gastrina/colecistocinina; ECL, célula enterocromafín secretora de histamina similar a mastocitos; B, bomba de protones (H^+/K^+-ATPasa); PGE_2, prostaglandina E_2.

[1]Estos dos péptidos comparten la misma secuencia pentapeptídica C-terminal, biológicamente activa.

tanto por transmisores neuronales como por mediadores que llegan por la sangre, así como por las características químicas del contenido del estómago. Los aminoácidos y los péptidos de cadena corta estimulan directamente las células secretoras de gastrina, al igual que la leche y las soluciones de sales de calcio. Ello explica por qué no es as adecuado utilizar sales que contengan calcio como antiácidos.

ACETILCOLINA

La acetilcolina (junto con una amplia batería de otros neurotransmisores y péptidos) liberada por las neuronas colinérgicas posganglionares estimula específicamente los receptores muscarínicos M_3 en la superficie de las células parietales (v. capítulo 13) incrementando el Ca^{2+} intracelular y estimulando la liberación de protones. También ejerce efectos complejos sobre otros tipos de células. Por ejemplo, inhibiendo la liberación de somatostatina por parte de las células D, potencia su acción sobre la secreción ácida de las células parietales.

PROSTAGLANDINAS

La mayoría de las células del tubo digestivo producen prostaglandinas (PG; v. capítulos 6 y 7), siendo las más importantes la PGE_2 y la PGI_2. Las prostaglandinas ejercen efectos «citoprotectores» en muchos aspectos de la función gástrica, incluidos la secreción de bicarbonato (receptores $EP_{1/2}$), el incremento de la liberación de mucina protectora (EP_4), la disminución de la secreción de ácido gástrico, probablemente por acción sobre los receptores $EP_{2/3}$ en las células ECL, y la prevención de la vasoconstricción (y, por consiguiente, del daño a la mucosa) subsiguiente a una lesión o agresión. Esta última es, probablemente, una acción mediada por receptores $EP_{2/4}$. El **misoprostol** (v. más adelante) es una prostaglandina sintética que posiblemente aprovecha muchos de estos efectos para ejercer su acción terapéutica.

SOMATOSTATINA

Esta hormona peptídica es liberada por las *células D* en diversas localizaciones del estómago. Actuando sobre su receptor de somatostatina $(SST)_2$ ejerce un efecto inhibidor paracrino sobre la liberación de gastrina por parte de las células G y la liberación de histamina por parte de las células ECL, así como directamente sobre la secreción ácida de las células parietales.

COORDINACIÓN DE LOS FACTORES QUE REGULAN LA SECRECIÓN ÁCIDA

La regulación de las células parietales resulta compleja y, probablemente, son numerosas las hormonas que desempeñan alguna función en el ajuste fino de la respuesta secretora. El modelo generalmente aceptado en la actualidad es el que considera que el *eje gastrina-células ECL-células parietales* es el mecanismo dominante en el control de la secreción ácida. Según este planteamiento (v. fig. 30.2), corroborado por los estudios realizados en ratones transgénicos con genes desactivados, el paso inicial para el control de la secreción fisiológica es la liberación de gastrina por parte de las células G. Dicha gastrina actúa a través de su receptor CCK_2 sobre las células ECL para liberar histamina, pudiendo también ejercer un efecto directo secundario sobre las propias células parietales, aunque este último punto es objeto de controversia. La histamina actúa sobre los receptores H_2 en las células parietales, elevando el AMPc y activando la secreción de protones, según se ha descrito.

La estimulación vagal directa también puede producir secreción ácida (base de las «úlceras por estrés») mediante liberación de acetilcolina, que estimula directamente los receptores M_3 en las células parietales. Probablemente, la somatostatina ejerce una influencia inhibidora tónica sobre las células G, las ECL y las parietales, en tanto que las prostaglandinas (endógenas o administradas con fines terapéuticos), actuando a través de receptores $EP_{2/3}$, ejercen efectos inhibidores predominantemente sobre la función de las células ECL.

Este sistema de control es obviamente complejo, aunque la exposición prolongada de los tejidos a la secreción excesiva de ácido es peligrosa y ha de ser estrechamente regulada (v. Schubert y Peura, 2008).

Secreción gástrica de ácido, moco y bicarbonato

El control del aparato digestivo se basa en mecanismos nerviosos y humorales.

- El ácido es secretado por las células parietales gástricas por una bomba de protones (K^+/H^+-ATPasa).
- Los tres secretagogos endógenos de ácido son la histamina, la acetilcolina y la gastrina.
- Las prostaglandinas E_2 e I_1 inhiben la secreción de ácido, estimulan la secreción de moco y bicarbonato y dilatan los vasos sanguíneos de la mucosa.
- La somatostatina inhibe todas las fases de la activación de las células parietales.

La aparición de úlceras pépticas se debe a:

- Infección de la mucosa gástrica por *Helicobacter pylori.*
- Un desequilibrio entre los mecanismos lesivos (ácido, pepsina) y los agentes protectores de la mucosa (moco, bicarbonato, prostaglandinas E_2 e I_2 y óxido nítrico).

FÁRMACOS EMPLEADOS PARA INHIBIR O NEUTRALIZAR LA SECRECIÓN ÁCIDA GÁSTRICA

Las principales indicaciones clínicas de reducción de la secreción ácida son la *úlcera péptica* (duodenal o gástrica), la *ERGE* (en la que el jugo gástrico lesiona el esófago) y el *síndrome de Zollinger-Ellison* (enfermedad hipersecretora infrecuente causada por un tumor productor de gastrina). Si no se trata, la ERGE puede causar displasia del epitelio esofágico, que a veces evoluciona a un estado precanceroso potencialmente grave llamado *esófago de Barret.*

No se conocen bien las razones de la aparición de úlceras pépticas. Actualmente se considera que la principal causa, sobre todo de úlceras duodenales, es la infección de la mucosa gástrica por *Helicobacter pylori*[2] (un bacilo gramnegativo causante de gastritis crónica). Aunque este planteamiento aún suscita algunas controversias (v. Axon, 2007), se suele considerar la base del tratamiento de este tipo de alteraciones. El tratamiento de la infección por *H. pylori* se expone más adelante.

Numerosos AINE no específicos (v. capítulo 26) causan hemorragia y erosiones gástricas por inhibición de la ciclooxigenasa 1, la enzima responsable de la síntesis de prostaglandinas protectoras. Los inhibidores más selectivos de la ciclooxigenasa 2, como el **celecoxib,** parecen producir menos lesiones gástricas (v. capítulo 26 para una descripción de esta cuestión).

El tratamiento de la úlcera péptica y la esofagitis por reflujo aspira a reducir la secreción de ácido gástrico con antagonistas del receptor H_2 o inhibidores de la bomba de protones, y en la neutralización con antiácidos del ácido secretado (v. Huang y Hunt, 2001). A estos tratamientos se suele añadir la erradicación de *H. pylori* (v. Blaser, 1998; Horn, 2000).

[2]La infección gástrica por *H. pylori* ha sido clasificada como un carcinógeno de clase 1 (confirmado) para el cáncer gástrico.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR HISTAMÍNICO H_2

El descubrimiento de los fármacos bloqueantes del receptor histamínico H_2 por parte de Black et al. en 1972 fue un hito destacado en el tratamiento de las úlceras gástricas, enfermedad que hasta entonces solamente podía tratarse mediante técnicas quirúrgicas (algunas veces de muy difícil realización).[3] La capacidad para distinguir los subtipos de receptores histamínicos utilizando agentes farmacológicos fue, en sí misma, un notable avance desde el punto de vista intelectual. Los antagonistas del receptor histamínico H_2 inhiben competitivamente la acción de la histamina sobre todos los receptores H_2, pero su principal utilidad clínica es la inhibición de la secreción ácida gástrica. Inhiben la secreción ácida estimulada por histamina y gastrina; al disminuir el volumen de jugo gástrico, también lo hace la secreción de pepsina. Estos fármacos no solo reducen la secreción ácida basal y la estimulada por los alimentos en un 90% o más, sino que también favorecen la cicatrización de las úlceras duodenales, tal como han demostrado numerosos ensayos clínicos. No obstante, las recidivas son frecuentes tras la interrupción del tratamiento.

Los principales fármacos utilizados son la **cimetidina**, la **ranitidina** (combinada, a veces, con **bismuto**), la **nizatidina** y la **famotidina.** Hay pocas diferencias entre ellos. La figura 30.3 muestra los efectos de la cimetidina sobre la secreción gástrica en el ser humano. Las aplicaciones clínicas de los antagonistas de los receptores H_2 se explican en el cuadro clínico.

Aspectos farmacocinéticos y efectos adversos

Generalmente, estos fármacos se administran por vía oral y se absorben bien, aunque se han comercializado también preparados intramusculares e intravenosos (salvo en el caso de la famotidina). Las posologías empleadas dependen del trastorno a tratar. Se pueden adquirir formulaciones de dosis bajas de cimetidina, ranitidina y famotidina sin receta médica en las farmacias para aplicaciones de corta duración.

Los efectos adversos son poco frecuentes. Se han descrito diarreas, mareos, mialgias, alopecia, exantemas transitorios, confusión en el anciano e hipergastrinemia. La cimetidina puede ocasionar ginecomastia en varones y, rara vez, disminución de la función sexual. Esto se debe probablemente a una ligera afinidad por los receptores androgénicos. La cimetidina (pero no otros antagonistas del receptor H_2) inhibe también el citocromo P450 y puede retrasar el metabolismo (y potenciar, por tanto, el efecto) de diversos fármacos, como anticoagulantes orales y antidepresivos tricíclicos.

INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES

El primer inhibidor de la bomba de protones fue el **omeprazol,** que inhibe de forma irreversible la H^+/K^+-ATPasa (bomba de protones), el paso final de la vía secretora de ácido (v. figs. 30.1 y 30.2). Reduce la secreción ácida gástrica tanto basal como estimulada (fig. 30.4). El fármaco es una mezcla racémica de dos enantiómeros. Como base débil, se acumula en el ambiente ácido de los canalículos de las células parietales estimuladas, donde se convierte en forma aquiral, tras lo cual puede reaccionar con la ATPasa, inactivándola. Esta acumulación preferente en las zonas de pH muy bajo favorece que actúe específicamente sobre estas células. Otros inhibidores de la bomba de protones, todos los cuales presentan modo de activación y farmacología similares, son el **esomeprazol** (el isómero [S] del omeprazol), el **lansoprazol,** el **pantoprazol** y el **rabeprazol.** Las aplicaciones clínicas de estos inhibidores se presentan en el cuadro clínico (v. anteriormente).

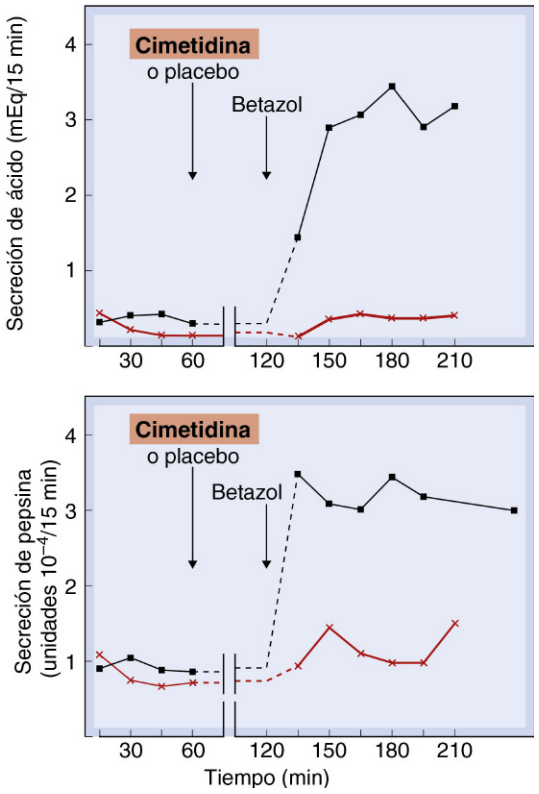


Fig. 30.3 Efecto de la cimetidina sobre la secreción de ácido gástrico y pepsina estimulada por betazol en seres humanos. Se administró cimetidina o placebo por vía oral 60 min antes de aplicar una inyección subcutánea de betazol (1,5 mg/kg), un agonista relativamente específico del receptor H_2 que estimula la secreción gástrica de ácido. *(Modificado de Binder y Donaldson, 1978.)*

Aplicaciones clínicas de los fármacos que influyen en la acidez gástrica

- Antagonistas de los receptores histamínicos H_2, (p. ej., **ranitidina**):
  - *Úlcera péptica.*
  - *Esofagitis por reflujo.*
- Inhibidores de la bomba de protones (p. ej., **omeprazol, lansoprazol**):
  - *Úlcera péptica.*
  - *Esofagitis por reflujo.*
  - Como uno de los componentes del tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori.*
  - *Síndrome de Zollinger-Ellison* (entidad poco frecuente causada por tumores secretores de gastrina).
- Antiácidos (p. ej., **trisilicato magnésico, hidróxido de aluminio, alginatos**):
  - *Dispepsia*.
  - Alivio sintomático en la *úlcera péptica* o el *reflujo esofágico* **(alginato).**
- **Compuestos de bismuto:**
  - Como uno de los componentes del tratamiento de la infección por *H. pylori.*

[3]Esta época ha sido calificada como la era de la gastroenterología anterior a la cimetidina (a. C.) (Schubert y Peura, 2008). Esto es un signo de la importancia clínica del desarrollo de este fármaco.

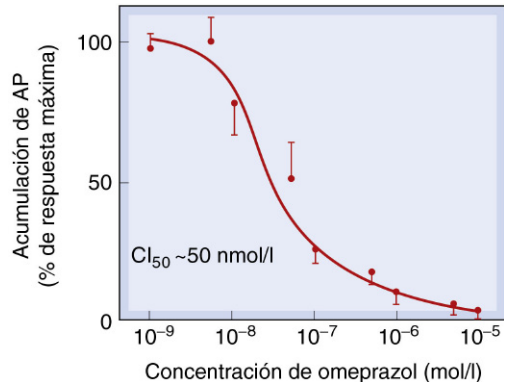


Fig. 30.4 Efecto inhibidor del omeprazol sobre la secreción de ácido de glándulas gástricas humanas aisladas estimuladas con 50 μmol/l de histamina. La secreción ácida se determinó a partir de la acumulación de una base débil radiomarcada, aminopirina (AP), en los canales secretores. Los datos representan la media y el error estándar de las mediciones en ocho pacientes. *(Adaptado de Lindberg P et al. 1987 Trends Pharmacol Sci 8, 399-402.)*

Aspectos farmacocinéticos y efectos adversos

La administración oral constituye la vía más habitual, aunque existen algunas preparaciones inyectables. El omeprazol se administra por vía oral pero, dado que se degrada rápidamente a pH bajo, se administra en cápsulas que contienen gránulos con revestimiento entérico. Tras ser absorbido en el intestino delgado, pasa de la sangre a las células parietales y posteriormente a los canalículos, donde ejerce su acción. Al aumentar la dosis, la concentración plasmática crece desproporcionadamente (tal vez porque su efecto inhibidor sobre la secreción ácida mejora su propia biodisponibilidad). Aunque su semivida es de alrededor de 1 h, una única dosis diaria afecta a la secreción de ácido durante 2-3 días, debido a que se acumula en los canalículos e inhibe la H^+/K^+-ATPasa de manera irreversible. Administrándolo diariamente, su efecto antisecretor aumenta durante 5 días, tras lo cual alcanza una meseta.

Los efectos adversos son infrecuentes. Consisten en cefaleas, diarrea (ambas a veces intensas) y exantemas. Se han descrito también mareos, somnolencia, confusión mental, impotencia, ginecomastia y artromialgias. Los inhibidores de la bomba de protones se deben utilizar con precaución en sujetos afectados por una hepatopatía o en mujeres embarazadas o nodrizas. La administración de estos fármacos puede «enmascarar» los síntomas del cáncer gástrico.

ANTIÁCIDOS

Los antiácidos constituyen el tratamiento más sencillo de la sintomatología asociada a la producción excesiva de ácido gástrico. Neutralizan directamente el ácido, lo que eleva el pH gástrico, además de inhibir la actividad de las enzimas gástricas, que se interrumpe casi en su totalidad a pH 5. Administrados en cantidad y durante un tiempo suficientes pueden conseguir la cicatrización de úlceras duodenales, aunque no son tan eficaces para las úlceras gástricas.

Los antiácidos empleados habitualmente son sales de magnesio y aluminio. Las sales de magnesio provocan diarrea y las de aluminio estreñimiento, por lo que pueden emplearse mezclas de ambos para mantener el funcionamiento normal del intestino. Los preparados de estas sustancias (p. ej., mezcla de **trisilicato de magnesio** y algunos preparados de aluminio registrados) contienen concentraciones elevadas de sodio y no deben administrarse a pacientes con dieta hiposódica. Existen numerosos preparados antiácidos; señalamos a continuación algunos de los más importantes.

El **hidróxido magnésico** es un polvo insoluble que forma cloruro magnésico en el estómago. No produce alcalosis sistémica, ya que el Mg^{2+} se absorbe muy poco en el intestino. Otra sal, el trisilicato magnésico es un polvo insoluble que reacciona lentamente con el jugo gástrico y da lugar a cloruro magnésico y silicio coloidal. Este producto posee un efecto antiácido prolongado y adsorbe la pepsina. También se utiliza **carbonato de magnesio.**

El **gel de hidróxido de aluminio** forma cloruro alumínico en el estómago; cuando este llega al intestino, el cloruro es liberado y reabsorbido. El hidróxido de aluminio eleva el pH del jugo gástrico hasta alrededor de 4; también adsorbe la pepsina. Actúa progresivamente y su efecto se mantiene durante varias horas.[4] El hidróxido de aluminio coloidal se combina con fosfatos en el aparato digestivo, y el aumento de excreción de fosfato que se produce disminuye su excreción por los riñones. Esto es importante para el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal (v. capítulo 29). Otros preparados, como la **hidrotalcita,** contienen mezclas de sales de aluminio y magnesio.

En algunas ocasiones, los **alginatos** o la **simeticona** se combinan con los antiácidos. Se cree que los primeros aumentan la viscosidad y la adherencia del moco a la mucosa esofágica, creando una barrera protectora, en tanto que la simeticona es un antiespumante destinado en principio al tratamiento de la distensión abdominal y la flatulencia.

TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI*

La infección por *Helicobacter pylori* se ha implicado como factor etiológico en la aparición de úlceras gástricas y especialmente duodenales y representa un factor de riesgo del cáncer gástrico. De hecho, algunos especialistas sostendrían que la gastroduodenitis infecciosa constituye, en realidad, la principal entidad clínica con complicaciones como úlceras y cáncer gástrico. Por supuesto, la erradicación de la infección por *H. pylori* favorece la remisión rápida y prolongada de las úlceras, y habitualmente se efectúa un cribado para detectar este microorganismo en pacientes con síntomas indicativos. Si los resultados de la prueba son positivos, el patógeno se puede erradicar por medio de una pauta de «triple terapia» de 1 o 2 semanas de duración, que combina un inhibidor de la bomba de protones con los antimicrobianos **amoxicilina** y **metronidazol** o **claritromicina** (v. capítulo 51); también se emplean otras combinaciones. En ocasiones, se añaden preparados que contienen bismuto (v. más adelante). A pesar de que la eliminación del bacilo puede causar una remisión prolongada de las úlceras, se puede producir una reinfección por el microorganismo.

FÁRMACOS PROTECTORES DE LA MUCOSA

Se considera que algunos fármacos, denominados *citoprotectores,* estimulan los mecanismos protectores de la mucosa o forman una barrera física en la superficie de la úlcera.

Compuestos de bismuto

Los **compuestos de bismuto** (dicitratobismutato tripotásico) a veces se incluyen en las pautas combinadas para hacer frente a la participación de *H. pylori* en la úlcera péptica. Poseen efectos tóxicos sobre el bacilo y pueden impedir su adhesión

[4]En el pasado se postuló la teoría –actualmente de escaso crédito– de que el aluminio podía provocar enfermedad de Alzheimer. En realidad, el aluminio no se absorbe en cantidades significativas tras la administración oral de hidróxido de aluminio, si bien por otras vías (p. ej., en la diálisis renal con soluciones contaminadas con aluminio) es extremadamente tóxico.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

a la mucosa o inhibir sus enzimas proteolíticas. Se cree que también tienen otras acciones protectoras de la mucosa por mecanismos poco conocidos, y se utilizan con profusión como medicamento sin receta para el tratamiento de síntomas digestivos leves. Se absorben muy poco, pero si la excreción renal está alterada, las concentraciones plasmáticas elevadas de bismuto pueden provocar encefalopatía.

Los efectos adversos consisten en náuseas, vómitos y coloración negruzca de la lengua y las heces.

Sucralfato

El **sucralfato** es un complejo de hidróxido de aluminio y sacarosa sulfatada que libera aluminio en presencia de ácido. La molécula así formada adquiere una fuerte carga negativa y se une a grupos catiónicos de proteínas, glucoproteínas, etc. Puede formar geles complejos con el moco, una acción que parece reducir la degradación del moco por la pepsina y limitar la difusión de los iones H^+. Igualmente, el sucralfato puede inhibir la acción de la pepsina y estimular la secreción de moco, bicarbonato y prostaglandinas por parte de la mucosa gástrica. Todas estas acciones forman parte de su efecto protector de la mucosa.

El sucralfato se administra por vía oral y aproximadamente el 30% sigue presente en el estómago 3 h después de su administración. En el medio ácido del estómago, el producto polimerizado forma una pasta viscosa, que a veces llega a constituir una masa obstructiva (conocida como *bezoar*[5]) que se adhiere a la pared del estómago. Reduce la absorción de numerosos fármacos: antibióticos del grupo de las fluoroquinolonas, **teofilina, tetraciclina, digoxina** y **amitriptilina.** Dado que requiere un entorno ácido para activarse, la administración simultánea o previa de antiácidos reduce su eficacia.

Los efectos adversos son escasos, siendo el más habitual el estreñimiento. Otras reacciones menos frecuentes, además de la formación de bezoares, son la sequedad de boca, las náuseas, los vómitos, las cefaleas y los exantemas.

Misoprostol

Las prostaglandinas de las series E e I ejercen generalmente una acción homeostática protectora en el tubo digestivo y cualquier deficiencia en la síntesis de prostaglandinas (p. ej., tras la ingestión de AINE) puede favorecer la formación de úlceras. El **misoprostol** es un análogo estable de la prostaglandina E_1. Se administra por vía oral y se utiliza para favorecer la cicatrización de las úlceras o evitar los daños gástricos asociados al consumo crónico de AINE. Tiene un efecto directo sobre las células ECL (y posiblemente también sobre las células parietales; v. fig. 30.2), ya que inhibe tanto la secreción basal de ácido gástrico, como la estimulada por alimentos, histamina, pentagastrina y cafeína. Asimismo, incrementa la irrigación de la mucosa y potencia la secreción de moco y bicarbonato.

Los efectos adversos engloban diarreas y retortijones abdominales; también puede provocar contracciones uterinas, por lo que no se debe administrar a mujeres embarazadas (a no ser que se haga de forma intencionada para producir un aborto terapéutico; v. capítulo 35). Las prostaglandinas y los AINE se estudian en los capítulos 6 y 26.

VÓMITOS

Las náuseas y los vómitos son efectos adversos de muchos fármacos utilizados clínicamente, sobre todo los usados en la quimioterapia antineoplásica, pero también de los opioides, los anestésicos generales y la digoxina. Los vómitos también aparecen en la cinetosis,[6] al comienzo del embarazo y en numerosas enfermedades (p. ej., migraña) e infecciones bacterianas y víricas.

MECANISMO REFLEJO DEL VÓMITO

El vómito es una respuesta defensiva cuya finalidad es liberar al organismo de materiales tóxicos o irritantes. Los venenos, las toxinas bacterianas, numerosos fármacos citotóxicos o la distensión mecánica desencadenan la liberación de mediadores, como la 5-HT, por parte de las células enterocromafines del revestimiento del tubo digestivo. Estos transmisores activan señales en las fibras aferentes vagales. El acto físico del vómito es coordinado por el *centro del vómito* (o *emético*) situado en el bulbo raquídeo; véase la figura 30.5. Realmente, el centro no corresponde a una localización anatómica precisa, sino que conforma una red de vías neurales que integran las señales procedentes de otras localizaciones. Una de tales vías, situada en el *área postrema,* es conocida como *zona gatillo quimiorreceptora* (ZGQ). La ZGQ recibe estímulos del laberinto del oído interno a través de los *núcleos vestibulares* (lo que explica el mecanismo de la cinetosis) y a través de vías aferentes procedentes del tubo digestivo. Las sustancias químicas tóxicas también son detectadas directamente por la ZGQ, ya que la barrera hematoencefálica es relativamente permeable en esta área. Por ello, la ZGQ es el sitio de acción principal de numerosos fármacos eméticos y antieméticos (tabla 30.1).

El centro del vómito también recibe señales directamente de las fibras aferentes vagales, y otras transmitidas a través de la ZGQ. Además, recibe estímulos de los centros corticales superiores, lo que explica que imágenes u olores desagradables o repulsivos, o intensos estímulos emocionales, produzcan en ocasiones náuseas y vómitos.

Los principales neurotransmisores son la acetilcolina, la histamina, la 5-HT, la dopamina y la sustancia P; se ha constatado la presencia de sus receptores en las zonas relevantes (v. capítulos 12-16 y 38). Se ha sugerido que las encefalinas (v. capítulo 42) también intervienen en el vómito, y posiblemente actuarían a través de los receptores opioides δ (ZGQ) o μ (centro del vómito). La sustancia P (v. capítulo 18), que actúa a través de receptores de neurocinina-1 de la ZGQ, y los endocannabinoides (capítulo 19) también podrían intervenir.

La neurobiología de las náuseas se conoce en mucha menor medida. Las náuseas y los vómitos pueden producirse simultáneamente o por separado, y pueden relacionarse con diferentes funciones fisiológicas (v. Andrews y Horn, 2006). Desde el punto de vista farmacológico, es más fácil controlar el vómito que las náuseas, y son numerosos los antieméticos eficaces (como los antagonistas del receptor 5-HT_3) con poco éxito frente a las náuseas.

FÁRMACOS ANTIEMÉTICOS

Existen varios fármacos antieméticos, cada uno de los cuales se emplea generalmente frente a trastornos específicos, aunque se produce un cierto solapamiento de sus indicaciones. Estos compuestos revisten una especial trascendencia como complemento de la quimioterapia antineoplásica, dado que las náuseas y los vómitos provocados por algunos fármacos citotóxicos (v. capítulo 56) pueden ser casi insoportables.[7] Cuando

[5]Término derivado de una palabra persa que significa «cura de veneno», debido a la antigua creencia de que una pócima preparada con residuos impactados extraídos del estómago de las cabras protegía contra los envenenamientos.

[6]De hecho, la palabra *náusea* procede de un término griego que significa *barco,* lo que la asocia al mareo que se siente al navegar. Por su parte, la palabra *vómito* comparte origen con *vomitorium,* término latino con el que se designaban las arcadas que servían de salida rápida de las gradas en los anfiteatros romanos… Una imagen muy sugerente, por cierto.

[7]Se ha publicado que un paciente joven titulado en Medicina y en tratamiento con quimioterapia combinada por un sarcoma, afirmó que «la intensidad de los vómitos a veces le hacía pensar que la muerte sería un alivio bienvenido».

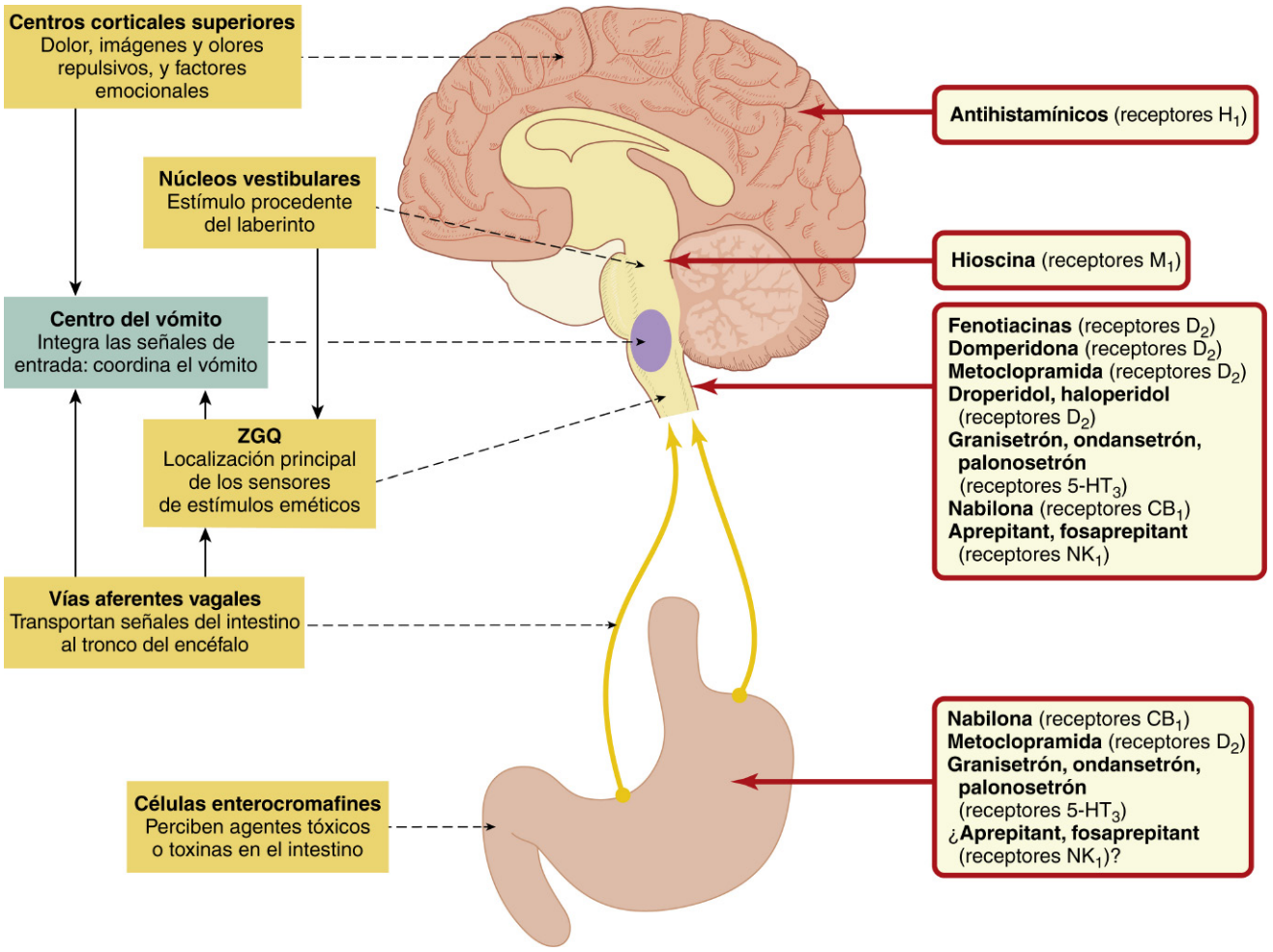


Fig. 30.5 Esquema de los factores que intervienen en el control del vómito, con los lugares de acción más probables de los fármacos antieméticos. Hay tres importantes centros localizados en el bulbo raquídeo: la zona gatillo quimiorreceptora (ZGQ), el centro del vómito y los núcleos vestibulares. El centro del vómito recibe estímulos de la ZGQ, el tubo digestivo (a través de conexiones aferentes vagales) y los centros corticales superiores, y coordina el acto físico del vómito. Las fibras aferentes vagales procedentes del tubo digestivo también se dirigen directamente a la ZGQ, al igual que las que parten de los núcleos vestibulares que, por su parte, reciben estímulos del laberinto. *(Basado parcialmente en un esquema de Rojas y Slusher, 2012.)*

se administran antieméticos frente a las náuseas matutinas del embarazo, se debe tener siempre presente el problema que supondrían posibles daños al feto. Por lo general, se deben evitar todos los fármacos a lo largo de los primeros 3 meses de gestación. A continuación se describen los principales grupos de antieméticos; el cuadro clínico enumera sus aplicaciones clínicas más destacadas. El cuadro clínico, más adelante, y la tabla 30.1 resumen sus posibles sitios de acción y su utilidad clínica.

ANTAGONISTAS DE RECEPTORES

Muchos antagonistas de los receptores H_1 (v. capítulo 26), muscarínicos (v. capítulo 13), 5-HT_3 (v. capítulo 15), de la dopamina (v. capítulo 46) y de la NK_1 (v. capítulo 15) muestran una actividad antiemética clínicamente útil.

Antagonistas del receptor H_1

Entre los antagonistas de los receptores H_1 se utilizan con mayor frecuencia la **cinaricina**, la **ciclicina** y la **prometacina**; son eficaces frente a las náuseas y los vómitos de distinto origen, como la cinetosis y la presencia de compuestos irritantes en el estómago. Ninguno de ellos presenta una actividad significativa frente a las sustancias que actúan directamente sobre la ZGQ. La prometacina se utiliza para las náuseas matutinas del embarazo (en las pocas ocasiones en las que son tan graves que el tratamiento está justificado) y ha sido utilizado por la NASA como tratamiento de la cinetosis espacial. Sus principales efectos secundarios son mareo y sedación, aunque es posible que contribuyan a su eficacia clínica.

La **betahistina** produce efectos complejos sobre la acción de la histamina, antagonizando los receptores H_3, pero ejerciendo una débil actividad agonista sobre los H_1. Se emplea para controlar las náuseas y el vértigo asociados al *síndrome de Ménière*.[8]

Antagonistas de los receptores muscarínicos

La **hioscina** (escopolamina) es el fármaco usado más a menudo para la profilaxis y el tratamiento de la cinetosis y puede administrarse por vía oral o bien mediante parches transdérmicos. Las reacciones adversas más comunes son la sequedad de boca y la visión borrosa. También se ha descrito somnolencia, aunque este compuesto tiene una acción sedante menos importante que los antihistamínicos debido a la poca penetración en el sistema nervioso central.

[8]Trastorno incapacitante que lleva el nombre del médico francés que descubrió que las náuseas y el vértigo característicos de esta enfermedad se asocian a un trastorno del oído interno.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 30.1 Lugares de acción de los fármacos antieméticos comunes

Clase	Fármacos	Lugar de acción	Observaciones
Antihistamínicos	Cinaricina, ciclicina, prometacina	Receptores H_1 en el SNC (causan sedación) y posiblemente acciones anticolinérgicas en el aparato vestibular	Eficaces independientemente de la causa del vómito
Antimuscarínicos	Hioscina	Acciones anticolinérgicas en el aparato vestibular y probablemente en otras localizaciones	Principalmente cinetosis
Cannabinoides	Nabilona	Receptores CB_1 en el SNC y probablemente el tubo digestivo	VIFC
Antagonistas de la dopamina	Fenotiacinas: proclorfenacina, perfenacina, trifluorfenacina, clorpromacina	Receptores D_2 en la ZGQ	VIFC, NVPO, NR
	Fármacos afines: droperidol, haloperidol	Receptores D_2 en el tubo digestivo	NVPO, VIFC, NR
	Metoclopramida	Receptores D_2 en la ZGQ y el tubo digestivo	NVPO, VIFC
	Domperidona	Receptores D_2 en la ZGQ	VIFC
Glucocorticoides	Dexametasona	Probablemente múltiples sitios de acción, incluido el tubo digestivo	VIFC; a menudo combinados con otros fármacos
Antagonistas 5-HT_3	Granisetrón, ondansetrón, palonosetrón	Receptores 5-HT_3 en la ZGQ y el tubo digestivo	NVPO, VIFC
Antagonistas de la neurocinina 1	Aprepitant, fosaprepitant	Receptores NK_1 en la ZGQ, el centro del vómito y, posiblemente, el tubo digestivo	VIFC; a menudo combinados con otros fármacos

NR, náuseas por radiación; NVPO, náuseas y vómitos postoperatorios; SNC, sistema nervioso central; VIFC, vómitos inducidos por fármacos citotóxicos; ZGQ, zona gatillo quimiorreceptora.

Mecanismo reflejo del vómito

Estímulos eméticos:
- Productos químicos o fármacos en la sangre o el intestino.
- Aferencias neuronales del aparato digestivo, laberinto y sistema nervioso central (SNC).

Las vías y mediadores incluyen:
- Impulsos de la zona gatillo quimiorreceptora y de diversos centros del SNC que se transmiten al centro del vómito.
- Transmisores químicos, como histamina, acetilcolina, dopamina, 5-hidroxitriptamina y sustancia P, que actúan sobre receptores H_1, muscarínicos, D_2, 5-HT_3 y NK_1, respectivamente.

Los fármacos antieméticos engloban:
- Antagonistas del receptor H_1 (p. ej., **cinaricina**).
- Antagonistas muscarínicos (p. ej., **hioscina**).
- Antagonistas del receptor 5-HT_3 (p. ej., **ondansetrón**).
- Antagonistas del receptor D_2 (p. ej., **metoclopramida**).
- Cannabinoides (p. ej., **nabilona**).
- Antagonistas de neurocinina 1 (p. ej., **aprepitant, fosaprepitant**).

Los principales efectos secundarios de los antieméticos más importantes son:
- Somnolencia y efectos parasimpaticolíticos (**hioscina, nabilona** > **cinaricina**).
- Reacciones distónicas **(metoclopramida).**
- Trastornos generales del SNC **(nabilona).**
- Cefalea, trastornos digestivos **(ondansetrón).**

Aplicaciones clínicas de los fármacos antieméticos

- Antagonistas del receptor histamínico H_1 (v. también cuadro clínico en el capítulo 26):
  - **Ciclicina:** cinetosis.
  - **Cinaricina:** cinetosis, trastornos vestibulares (p. ej., enfermedad de Ménière).
  - **Prometacina:** náuseas matutinas del embarazo intensas.
- Antagonistas del receptor muscarínico:
  - **Hioscina:** cinetosis.
- Antagonistas del receptor dopaminérgico D_2:
  - Fenotiacinas (p. ej., **proclorperacina**): vómitos causados por uremia, radiación, gastroenteritis vírica; náuseas matutinas del embarazo intensas.
  - **Metoclopramida:** vómitos causados por uremia, radiación, trastornos digestivos, citotóxicos.
  - **Domperidona:** es menos probable que produzca efectos secundarios en el SNC, ya que no atraviesa bien la barrera hematoencefálica.
- Antagonistas del receptor 5-HT_3 de 5-hidroxitriptamina (p. ej., **ondansetrón**): fármacos citotóxicos o radioterapia, vómitos postoperatorios.
- Cannabinoides (p. ej., **nabilona**) para los vómitos causados por citotóxicos (v. capítulo 19).

Antagonistas del receptor 5-HT_3

El **granisetrón**, el **ondansetrón** y el **palonosetrón** (v. capítulo 15) son especialmente útiles para prevenir y tratar los vómitos y, en menor medida, las náuseas habituales en el postoperatorio, provocados por la radioterapia del cáncer, o los debidos a la administración de citotóxicos, como el **cisplatino.** El principal lugar de acción de estos compuestos es la ZGQ. Se administran por vía oral o mediante inyección (lo cual resulta útil en algunos casos cuando el paciente presenta náuseas). Los efectos adversos, como cefaleas y trastornos digestivos, son relativamente infrecuentes.

Antagonistas de la dopamina

Las fenotiacinas antipsicóticas (v. capítulo 45) como la **clorpromacina,** la **perfenacina,** la **proclorperacina** y la **trifluoperacina,** son antieméticos eficaces de utilización frecuente para tratar las náuseas y los vómitos más graves asociados al cáncer, la radioterapia, los fármacos citotóxicos, los opioides, los anestésicos y otros fármacos. Pueden administrarse por vía oral, intravenosa o en supositorios. Actúan especialmente como antagonistas de los receptores D_2 de dopamina en la ZGQ (v. fig. 30.5), aunque también pueden bloquear los receptores histamínicos y muscarínicos.

Los efectos adversos son frecuentes y engloban sedación (sobre todo la clorpromacina), hipotensión y síntomas extrapiramidales, como distonías y discinesia tardía (capítulo 46).

Otros antipsicóticos, como el **haloperidol** y los compuestos relacionados, el **droperidol** y la **levomepromacina** (capítulo 46), actúan igualmente como antagonistas D_2 en la ZGQ y pueden utilizarse en la emesis aguda inducida por quimioterapia.

Metoclopramida y domperidona

La **metoclopramida** es un antagonista de los receptores D_2 (v. fig. 30.5) muy relacionado con el grupo de las fenotiacinas, que desarrolla una acción central en la ZGQ y un efecto periférico en el aparato digestivo al estimular la motilidad del esófago, el estómago y el intestino. Esto no solo complementa su efecto antiemético, sino que permite explicar su utilidad en el tratamiento de entidades como el reflujo gastroesofágico y los trastornos hepáticos y biliares. Dado que también bloquea los receptores de dopamina (v. capítulo 44) en el resto del sistema nervioso central (SNC), produce una serie de reacciones adversas, como trastornos del movimiento (más frecuentes en niños y adultos jóvenes), astenia, inquietud motora, tortícolis espasmódica (giros involuntarios del cuello) y crisis oculógiras (movimientos oculares rápidos involuntarios). Estimula la liberación de prolactina (v. capítulos 33 y 35), por lo que puede producir galactorrea y alteraciones menstruales.

La **domperidona** es un fármaco similar que se utiliza de manera frecuente en el tratamiento de los vómitos asociados al tratamiento citotóxico, así como los síntomas gastrointestinales. A diferencia de la metoclopramida, no atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica y, por consiguiente, tiende a producir menos efectos secundarios en el SNC. Ambos fármacos se administran por vía oral, poseen semividas plasmáticas de 4-5 h y se eliminan en la orina.

Antagonistas de los receptores NK_1

La sustancia P induce vómitos cuando es inyectada por vía intravenosa y es liberada por los nervios aferentes vagales gastrointestinales, así como en el propio centro el vómito. El **aprepitant** bloquea los receptores de la sustancia P (NK_1) (v. capítulo 18) en la ZGQ y en el centro del vómito. El aprepitant se administra por vía oral y es eficaz en el control de la fase tardía de la emesis causada por los fármacos citotóxicos, con escasos efectos adversos. El **fosaprepitant** es un profármaco de aprepitant que se administra por vía intravenosa.

OTROS FÁRMACOS ANTIEMÉTICOS

En principio, algunos hallazgos anecdóticos sugirieron la posibilidad de utilizar cannabinoides (v. capítulo 19) como antieméticos (v. Pertwee, 2001). Se ha descubierto que el cannabinol sintético **nabilona** disminuye los vómitos producidos por fármacos que estimulan la ZGQ y algunas veces es eficaz en casos en los que han fracasado otros fármacos. El efecto antiemético de estos fármacos se antagoniza con **naloxona,** lo que indica que los receptores opioides podrían ser importantes en la acción de estos fármacos. La nabilona se administra por vía oral, se absorbe bien en el tubo digestivo y se metaboliza en muchos tejidos. Su semivida plasmática es de unos 120 min y sus metabolitos son excretados con la orina y las heces.

Los efectos adversos son habituales, sobre todo somnolencia, mareos y sequedad de boca. También son bastante frecuentes las alteraciones del estado de ánimo y la hipotensión postural. Algunos pacientes sufren alucinaciones y reacciones psicóticas que recuerdan al efecto de otros cannabinoides (v. capítulo 19).

Los glucocorticoides en dosis altas (en particular la **dexametasona;** v. capítulos 26 y 33) pueden tener acción antiemética, sobre todo cuando los vómitos se deben a compuestos citotóxicos. El mecanismo de acción no se conoce bien. La dexametasona se puede utilizar en monoterapia, aunque frecuentemente se combina con fenotiacina, ondansetrón o aprepitant.

MOTILIDAD DEL APARATO DIGESTIVO

Entre los fármacos que modifican el movimiento del tubo digestivo figuran:

- Laxantes, que aceleran el paso de los alimentos a lo largo del intestino.
- Fármacos que aumentan la motilidad del músculo liso digestivo sin efecto laxante.
- Antidiarreicos, que reducen la motilidad.
- Espasmolíticos, que reducen el tono del músculo liso.

Las aplicaciones clínicas de los fármacos que afectan a la motilidad del tubo digestivo se resumen en el cuadro clínico a continuación.

Fármacos y motilidad del aparato digestivo



- Los laxantes comprenden:
  - Laxantes formadores de masa (p. ej., **semilla de plántago**, de primera elección por su acción lenta).
  - Laxantes osmóticos (p. ej., **lactulosa**).
  - Reblandecedores de las heces (p. ej., **docusato**).
  - Purgantes estimulantes (p. ej., **sena**).
- Fármacos que aumentan la motilidad sin purgación:
  - **Domperidona,** utilizada en los trastornos del vaciamiento gástrico.
- Fármacos utilizados para tratar la diarrea:
  - Rehidratación oral con soluciones isotónicas de NaCl más glucosa o cereal a base de almidón (importante en recién nacidos).
  - Fármacos inhibidores de la motilidad como la **loperamida** (efectos adversos: somnolencia y náuseas).

LAXANTES

El tránsito del alimento a lo largo del intestino puede estimularse por medio de varios fármacos, como laxantes, reblandecedores de las heces y purgantes estimulantes. Los últimos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

se pueden utilizar para aliviar el estreñimiento o limpiar el intestino con anterioridad a una intervención quirúrgica o una exploración.

LAXANTES FORMADORES DE MASA Y OSMÓTICOS

Los *laxantes formadores de masa* engloban la **metilcelulosa** y ciertos extractos vegetales, como la **esterculia,** el **agar,** el **salvado** y las **semillas de plántago.** Estos fármacos son polímeros polisacáridos que no son digeridos en la zona proximal del aparato digestivo. Forman una masa hidratada voluminosa en la luz intestinal que favorece el peristaltismo y mejora la consistencia fecal. Pueden tardar varios días en actuar, pero no provocan efectos adversos importantes.

Entre los *laxantes osmóticos* se incluyen los solutos poco absorbibles –los purgantes salinos– y la **lactulosa.** Las principales sales utilizadas son sulfato de magnesio e hidróxido de magnesio. Al crear una carga osmótica, estos compuestos retienen volúmenes altos de líquido en la luz intestinal, lo que acelera la transferencia de los contenidos intestinales a lo largo del intestino delgado. De este modo, se introduce en el colon un volumen anormalmente elevado que provoca su distensión y purgación aproximadamente 1 h después. Pueden aparecer retortijones. La cantidad de magnesio absorbida después de una dosis oral suele ser demasiado pequeña para ejercer efectos adversos sistémicos, aunque se recomienda evitar estas sales en niños de corta edad y pacientes con alteraciones de la función renal, en los que podrían originar bloqueo cardíaco, bloqueo neuromuscular o depresión del sistema nervioso central. Las soluciones isotónicas o hipotónicas de los laxantes salinos causan purgación, mientras que las soluciones hipertónicas provocan vómitos. Algunas veces se administran otras sales sódicas de fosfato y citrato por vía rectal, en un supositorio, con el fin de aliviar el estreñimiento.

La lactulosa es un disacárido semisintético de fructosa y galactosa. Se absorbe mal y produce un efecto semejante al de otros laxantes osmóticos. Tarda entre 2 y 3 días en actuar. Los efectos adversos observados con dosis altas consisten en flatulencia, retortijones, diarrea y alteraciones electrolíticas. Puede aparecer tolerancia. Otro fármaco, el **macrogol,** formado por polímeros inertes de etilenglicol, actúa de manera semejante.

REBLANDECEDORES DE LAS HECES

El **docusato sódico** es una molécula que actúa en el aparato digestivo de forma similar a un detergente y reblandece las heces. También es un purgante estimulante débil. Otros compuestos que logran un efecto similar son el **aceite de cacahuete,** administrado en forma de enema, y la **parafina líquida,** que rara vez se utiliza.

LAXANTES ESTIMULANTES

Los purgantes estimulantes actúan fundamentalmente aumentando la secreción de electrólitos y, por tanto, de agua por la mucosa, así como el peristaltismo, posiblemente a través de la estimulación de nervios entéricos. Los retortijones pueden ser un efecto secundario de casi cualquiera de estos fármacos.

El **bisacodilo** puede administrarse por vía oral, aunque con frecuencia se aplica en forma de supositorios. En esta vía de administración, el fármaco estimula la mucosa rectal e induce la defecación a los 15-30 min. Los supositorios de glicerol actúan de manera semejante. El **picosulfato sódico** y el docusato sódico ejercen un efecto similar. El primero se administra por vía oral y se suele utilizar en la preparación de la cirugía intestinal o la colonoscopia.

La **sena** y el **dantrón** son laxantes **antraquinona.** El principio activo (obtenido por hidrólisis de los enlaces glucosídicos en el caso del extracto vegetal, sena) estimula de forma directa el plexo mientérico, lo que induce el peristaltismo y, por tanto, la defecación. El dantrón es similar. Por lo general se administra únicamente a enfermos terminales, ya que suele ser un irritante cutáneo y podría ser carcinogénico.

No se debe utilizar ningún tipo de laxante en pacientes con obstrucción intestinal. Su consumo excesivo puede originar un colon atónico con reducción de la actividad propulsiva natural. En estos casos, la defecación se consigue únicamente al consumir más laxantes, por lo que surge una especie de dependencia.

FÁRMACOS QUE AUMENTAN LA MOTILIDAD DIGESTIVA

La domperidona se utiliza fundamentalmente como antiemético, aunque también incrementa la motilidad gastrointestinal (no obstante de momento se desconoce cuál es el mecanismo de base). Clínicamente, aumenta la presión del esfínter esofágico inferior (inhibiendo así el reflujo gastroesofágico), incrementa el vaciamiento gástrico y estimula el peristaltismo duodenal. Es útil en alteraciones del vaciamiento gástrico y en el reflujo gástrico crónico.

La metoclopramida (también un antiemético) estimula la motilidad gástrica, lo que causa una aceleración notable del vaciamiento gástrico. Resulta útil en el reflujo gastroesofágico y en los trastornos del vaciamiento gástrico, pero es ineficaz en caso de íleo paralítico.

La **prucaloprida** en un agonista selectivo de los receptores 5-HT_4 con acusadas propiedades procinéticas en el intestino. Solo suele emplearse cuando fracasan otros tratamientos laxantes.

FÁRMACOS ANTIDIARREICOS

Hay numerosas causas de diarrea, como enfermedades subyacentes, infecciones, toxinas e, incluso, ansiedad. Igualmente, puede ser un efecto secundario de un fármaco o de la radioterapia. Sus repercusiones comprenden desde molestias e incomodidad hasta una urgencia médica que requiere hospitalización y tratamiento hidroelectrolítico por vía parenteral. En todo el mundo, la diarrea aguda constituye una de las principales causas de muerte en los recién nacidos con desnutrición, en particular en los países en vías de desarrollo en los que el acceso a la asistencia médica es insuficiente, y 1-2 millones de niños mueren anualmente por falta de contramedidas de muy sencilla aplicación.

Durante un episodio de diarrea se produce un aumento de la motilidad digestiva que se acompaña de un incremento de la secreción junto a una disminución de la absorción de líquido. Esto origina la pérdida de electrólitos (especialmente Na^+) y agua. Las toxinas del cólera y otras toxinas bacterianas provocan un notable aumento de la secreción de electrólitos y líquidos al inactivar de forma irreversible las proteínas G que acoplan los receptores de superficie de las células mucosas a la adenilato ciclasa (v. capítulo 3).

En la diarrea aguda grave se distinguen tres abordajes terapéuticos:

- Mantenimiento del equilibrio hidroelectrolítico.
- Uso de fármacos antiinfecciosos.
- Uso de espasmolíticos u otros antidiarreicos.

El mantenimiento del equilibrio hidroelectrolítico por medio de la rehidratación oral es prioritario. La aplicación más generalizada de este remedio barato y sencillo podría salvar las vidas de muchos lactantes en los países en vías de desarrollo. De hecho, muchos pacientes no requieren ningún otro tratamiento.

En el íleon, al igual que en la nefrona, tiene lugar un cotransporte de Na^+ y glucosa a través de las células epiteliales. La presencia de glucosa (y de algunos aminoácidos) favorece la absorción de Na^+ y, por tanto, la recaptación de agua. Existen preparados de cloruro sódico y glucosa para uso oral en forma de polvo listo para ser disuelto en agua.

La utilización de fármacos antimicrobianos no suele ser necesaria ni eficaz debido a que muchas infecciones gastrointestinales son de origen vírico y las de etiología bacteriana suelen resolverse con cierta rapidez. Sin embargo, otras situaciones pueden requerir un tratamiento más agresivo. *Campylobacter* es la causa más frecuente de gastroenteritis bacteriana en el Reino Unido y las infecciones graves pueden tratarse con **ciprofloxacino.** Los bacterias que infectan más a menudo a los viajeros son *Escherichia coli, Salmonella* y *Shigella,* así como protozoos de diversas especies de los géneros *Giardia* y *Cryptosporidium*. Estas y otras infecciones más graves pueden precisar de tratamiento farmacológico específico (capítulos 51 y 54).

DIARREA DEL VIAJERO

Millones de personas atraviesan las fronteras internacionales cada año. Muchas viajan ilusionadas, pero muchas regresan enfermas, con síntomas digestivos como diarrea, producida por *E. coli* (la causa más frecuente) u otros microorganismos productores de enterotoxinas. Casi todas las infecciones son leves y de resolución espontánea y solo requieren una reposición oral de líquido y sales como se ha expuesto anteriormente. Los principios generales del tratamiento de la diarrea del viajero fueron definidos por Gorbach (1987).[9] La información actualizada acerca de este trastorno, que incluye la prevalencia de los microorganismos infecciosos en todo el planeta además de las directrices terapéuticas recomendadas, es emitida en el Reino Unido por el Nacional Travel Health Network and Centre (v. direcciones de Internet en la bibliografía).

FÁRMACOS QUE REDUCEN LA MOTILIDAD Y ESPASMOLÍTICOS

Los principales fármacos que reducen la motilidad son los opioides (capítulo 42) y los antagonistas de los receptores muscarínicos (capítulo 13). Estos últimos rara vez se emplean como tratamiento de primera elección de la diarrea, debido a sus efectos sobre otros sistemas, aunque sí se utilizan a veces pequeñas dosis de **atropina** combinadas con **difenoxilato.** El efecto de la **morfina,** el opioide arquetípico, sobre el aparato digestivo es complejo; aumenta el tono y las contracciones rítmicas del intestino, pero disminuye la actividad propulsiva. Contrae los esfínteres pilórico, ileocólico y anal y aumenta notablemente el tono del intestino grueso. Su efecto global es el estreñimiento.

Los principales opioides utilizados en la diarrea son la **codeína** (fármaco de la familia de morfina), el difenoxilato y la **loperamida** (ambos de la familia de la **meperidina,** que no atraviesan la barrera hematoencefálica y se utilizan solo por sus efectos sobre el intestino). Todos pueden ocasionar efectos adversos como estreñimiento, retortijones abdominales, somnolencia y mareos. También se puede producir pérdida completa de la motilidad intestinal (íleo paralítico). No deben utilizarse en niños pequeños (<4 años de edad).

La loperamida es un fármaco de primera elección para la diarrea del viajero y forma parte de varias preparaciones antidiarreicas. Posee una acción relativamente selectiva sobre el aparato digestivo y está sometido a una circulación enterohepática significativa. Reduce la frecuencia de los retortijones y de las deposiciones y acorta la duración de la enfermedad.

De igual modo, el difenoxilato carece de actividad tipo morfina sobre el sistema nervioso central, aunque administrado en dosis mayores (25 veces más) produce efectos opioides típicos. Los preparados de difenoxilato suelen contener también atropina. La codeína y la loperamida ejercen efectos antisecretores además de sus efectos sobre la motilidad intestinal.

Las encefalinas, u «opioides endógenos» (capítulo 42), también desempeñan una función definida en la regulación de la secreción intestinal. El **racecadotrilo** es un profármaco del **tiorfano,** un inhibidor de la encefalinasa. Al evitar la descomposición de las encefalinas, este fármaco reduce el exceso de secreción intestinal observado durante los episodios de diarrea. Se emplea en combinación con los tratamientos de rehidratación.

Asimismo, los agonistas de los receptores cannabinoides reducen la motilidad intestinal en animales, probablemente al disminuir la liberación de acetilcolina por los nervios entéricos. Se han publicado algunos casos en los que el cannabis fue útil frente a la disentería y el cólera.

Los fármacos que reducen la motilidad digestiva también resultan útiles en el síndrome del intestino irritable y en la enfermedad diverticular. Los antagonistas de los receptores muscarínicos (capítulo 13) utilizados con este fin son: atropina, hioscina, **propantelina** y **diciclovering.** Se cree que este último tendría una acción relajante directa adicional en el músculo liso. Todos ellos producen efectos secundarios antimuscarínicos, como sequedad de boca, visión borrosa y retención urinaria. La **mebeverina,** un derivado de la reserpina, posee actividad relajante directa del músculo liso gastrointestinal. Son escasos sus efectos secundarios.

ADSORBENTES

Los fármacos adsorbentes se utilizan en el tratamiento de algunos tipos de diarrea, aunque no se han llevado a cabo estudios comparativos adecuados para demostrar su eficacia. Los principales preparados utilizados son: caolín, pectina, yeso, carbón activado, metilcelulosa y atapulgita activada (silicato alumínico magnésico). Se ha propuesto que estos fármacos podrían actuar mediante la adsorción de microorganismos o toxinas, alterando la flora intestinal o revistiendo y protegiendo la mucosa intestinal, aunque no existen pruebas claras que lo sustenten. El caolín se administra a veces en forma de mezcla con morfina (p. ej., como mezcla BP de caolín y morfina).

FÁRMACOS PARA LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL CRÓNICA

Este grupo comprende el *síndrome del intestino irritable* (SII), y la *enfermedad inflamatoria intestinal* (EII). El SII se caracteriza por episodios de diarrea, estreñimiento o dolor abdominal. No se ha definido la etiología de la enfermedad, aunque podrían intervenir diversos factores psicológicos. El tratamiento es sintomático y se basa en una dieta rica en volumen de residuos más loperamida, o un laxante si es necesario.

La *colitis ulcerosa* y la *enfermedad de Crohn* son formas de EII que afectan al colon o al íleon. Se trata de trastornos inflamatorios autoinmunitarios, que en ocasiones son graves y progresivos y que requieren tratamiento a largo plazo con fármacos antiinflamatorios e inmunodepresores (v. capítulo 26) y, a veces, resección quirúrgica. En su tratamiento se emplean frecuentemente los fármacos comentados a continuación.

GLUCOCORTICOIDES

Los glucocorticoides son potentes antiinflamatorios que se estudian en los capítulos 26 y 33. Los fármacos de elección son la **prednisolona** y la **budesonida** (aunque se pueden emplear otros). Se administran por vía oral o local en el intestino mediante supositorios o enemas.

AMINOSALICILATOS

Aunque los glucocorticoides resultan útiles en los episodios agudos de la enfermedad inflamatoria intestinal, no son convenientes en el tratamiento crónico (debido a sus efectos secundarios). La remisión sostenida de la colitis ulcerosa y

[9]Quien, de manera algo irreverente (aunque precisa), observó que «viajar expande la mente pero relaja los intestinos».

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

la enfermedad de Crohn suele lograrse con estos fármacos, aunque su eficacia es inferior en esta última entidad.

La **sulfasalacina** es una combinación de la sulfamida sulfapiridina y de ácido 5-aminosalicílico (5-ASA). Este último es la porción activa cuando se libera en el colon. No se conoce su mecanismo de acción. Puede reducir la inflamación al eliminar radicales libres, inhibiendo la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos, y/o reduciendo la quimiotaxia de neutrófilos y la producción de aniones superóxido. Como efectos adversos cabe citar la diarrea, la sensibilidad a salicilatos y la nefritis intersticial. El 5-ASA no se absorbe, aunque el grupo sulfapiridina, aparentemente inerte en esta molécula, se absorbe y provoca reacciones adversas semejantes a las asociadas a las sulfamidas (v. capítulo 51).

Los miembros más recientes de este grupo, con un mecanismo de acción supuestamente similar, son la **mesalacina** (el propio 5-ASA), la **olsalacina** (un dímero de 5-ASA unido por un enlace que es hidrolizado por las bacterias del colon) y la **balsalacida** (un profármaco a partir del cual se libera también 5-ASA tras la hidrólisis de un enlace diazo).

OTROS FÁRMACOS

El **metotrexato** y los inmunodepresores **ciclosporina, azatioprina** y **6-mercaptopurina** (v. capítulo 26) se utilizan en ocasiones en personas con enfermedad inflamatoria intestinal grave. Los biofármacos **infliximab** y **adalimumab,** anticuerpos monoclonales dirigidos contra el factor de necrosis tumoral (TNF) α (v. capítulo 26), se han empleado con resultados satisfactorios. Se trata de fármacos costosos, por lo que en el Reino Unido su administración se restringe a la enfermedad de Crohn moderada/grave que no responde a glucocorticoides o inmunomoduladores.

El fármaco antialérgico **cromoglicato** sódico (v. capítulo 28) se emplea a veces en el tratamiento de los síntomas gastrointestinales asociados a las alergias alimentarias.

FÁRMACOS QUE ACTÚAN SOBRE LAS VÍAS BILIARES

La enfermedad más frecuente de las vías biliares es la *colelitiasis de colesterol* –la formación de cálculos con un elevado contenido en colesterol. Habitualmente se prefiere la cirugía, aunque se dispone de algunos fármacos activos por vía oral que disuelven los cálculos de colesterol no calcificados «radiotransparentes». El más importante de ellos es el **ácido ursodesoxicólico,** un componente minoritario de la bilis en el ser humano (aunque representa el principal ácido biliar en el oso –de ahí *urso*–). La reacción adversa más notable es la diarrea.

El cólico biliar, el dolor producido por el paso de cálculos biliares por el conducto biliar, puede ser muy intenso y suele requerir tratamiento inmediato. La morfina es eficaz para aliviar el dolor, pero puede producir un efecto local adverso, ya que contrae el esfínter de Oddi e incrementa la presión en el conducto biliar. Puede ser preferible la utilización de **buprenorfina.** La meperidina posee efectos similares, aunque relaja otros músculos lisos, por ejemplo el ureteral. La atropina suele utilizarse para aliviar el espasmo biliar, debido a su efecto espasmolítico. Puede utilizarse junto con morfina. La **nitroglicerina** (v. capítulo 21) puede producir un descenso intenso de la presión intrabiliar y aliviar el espasmo biliar.

DIRECTRICES FUTURAS

Podría considerarse que la amplia disponibilidad de diferentes tipos de fármacos antisecretores permite satisfacer las necesidades médicas en lo que respecta a los tratamientos antiulcerosos, pero no es así. Aunque la incidencia de las úlceras pépticas ha disminuido gracias a estos fármacos, otras enfermedades asociadas al exceso de producción de ácido (ERGE, lesiones inducidas por AINE) están aumentando, al menos en los países «desarrollados». Hay además numerosas razones por las que los fármacos existentes no funcionan adecuadamente o pierden actividad durante tratamientos de larga duración.

La búsqueda de nuevos fármacos antisecretores es, pues, una tarea que no cesa. Entre los nuevos fármacos que están siendo considerados con interés se cuentan los antagonistas H_3, los antagonistas de los receptores de gastrina y los antiácidos competidores del potasio. Estos últimos actúan porque los iones potasio son intercambiados por protones por la bomba de protones (v. fig. 30.1), por lo que constituyen un modo alternativo de inhibir la secreción de ácido. Desafortunadamente, los fármacos producidos hasta la fecha en este ámbito no han arrojado buenos resultados en ensayos clínicos. Una reseña de las necesidades aún no satisfechas en esta área puede consultarse en el estudio de Krznaric et al. (2011).

BIBLIOGRAFÍA Y LECTURAS RECOMENDADAS

Inervación y hormonas del aparato digestivo

Hansen, M.B., 2003. The enteric nervous system II: gastrointestinal functions. Pharmacol. Toxicol. 92, 249-257. *(Small review on the role of the enteric nervous system in the control of gastrointestinal motility, secretory activity, blood flow and immune status; easy to read)*

Sanger, G.J., 2004. Neurokinin NK_1 and NK_3 receptors as targets for drugs to treat gastrointestinal motility disorders and pain. Br. J. Pharmacol. 141, 1303-1312. *(Useful review that deals with the present and potential future uses of neurokinin antagonists in gastrointestinal physiology and pathology)*

Spiller, R., 2002. Serotonergic modulating drugs for functional gastrointestinal diseases. Br. J. Clin. Pharmacol. 54, 11-20. *(An excellent and 'easily digestible' article describing the latest thinking on the use of 5-hydroxytryptamine agonists and antagonists in gastrointestinal function; useful diagrams)*

Secreción gástrica

Binder, H.J., Donaldson, Jr., R.M., 1978. Effect of cimetidine on intrinsic factor and pepsin secretion in man. Gastroenterology 74, 371-375.

Chen, D., Friis-Hansen, L., Håkanson, R., Zhao, C.-M., 2005. Genetic dissection of the signaling pathways that control gastric acid secretion. Inflammopharmacology 13, 201-207. (*Describes experiments using receptor 'knock outs' to analyse the mechanisms that control gastric acid production*)

Cui, G., Waldum, H.L., 2007. Physiological and clinical significance of enterochromaffin-like cell activation in the regulation of gastric acid secretion. World J. Gastroenterol. 13, 493-496. (*Short review on the central role of ECL cells in the regulation of gastric acid secretion. Easy to read*)

Horn, J., 2000. The proton-pump inhibitors: similarities and differences. Clin. Ther. 22, 266-280, discussion 265. (*Excellent overview*)

Huang, J.Q., Hunt, R.H., 2001. Pharmacological and pharmacodynamic essentials of H(2)-receptor antagonists and proton pump inhibitors for the practising physician. Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 15, 355-370.

Krznaric, Z., Ljubas Kelecic, D., Rustemovic, N., et al., 2011. Pharmaceutical principles of acid inhibitors: unmet needs. Dig. Dis. 29, 469-475. (*A good account of the shortcomings of current anti-secretory drugs and the need for innovation in the field*)

Linberg, P., Brandstrom, A., Wallmark, B., 1987. Structure-activity relationships of omeprazole analogues and their mechanism of action. Trends Pharmacol. Sci. 8, 399-402.

Schubert, M.L., Peura, D.A., 2008. Control of gastric acid secretion in health and disease. Gastroenterology 134, 1842-1860. (*Excellent review of the physiology and pharmacology of gastric acid secretion. Authoritative and well illustrated*)

Fármacos en trastornos gástricos

Axon, A.T., 2007. Relationship between *Helicobacter pylori* gastritis, gastric cancer and gastric acid secretion. Adv. Med. Sci. 52, 55-60. (*Takes a critical look at the epidemiological evidence for the relationship between* H. pylori *infection and gastric cancer*)

Black, J.W., Duncan, W.A.M., Durant, C.J., et al., 1972. Definition and antagonism of histamine H_2-receptors. Nature 236, 385-390. (*Seminal paper outlining the pharmacological approach to inhibition of acid secretion through antagonism at an alternative histamine receptor*)

Blaser, M.J., 1998. Helicobacter pylori and gastric diseases. BMJ 316, 1507-1510. (*Succinct review, emphasis on future developments*)

Klotz, U., 2000. The role of aminosalicylates at the beginning of the new millennium in the treatment of chronic inflammatory bowel disease. Eur. J. Clin. Pharmacol. 56, 353-362.

Mossner, J., Caca, K., 2005. Developments in the inhibition of gastric acid secretion. Eur. J. Clin. Invest. 35, 469-475. (*Useful overview of several new directions in gastrointestinal drug development*)

Pertwee, R.G., 2001. Cannabinoids and the gastrointestinal tract. Gut 48, 859-867.

Náuseas y vómitos

Andrews, P.L., Horn, C.C., 2006. Signals for nausea and emesis: implications for models of upper gastrointestinal diseases. Auton. Neurosci. 125, 100-115.

Hesketh, P.J., 2001. Potential role of the NK_1 receptor antagonists in chemotherapy-induced nausea and vomiting. Support. Care Cancer 9, 350-354.

Hornby, P.J., 2001. Central neurocircuitry associated with emesis. Am. J. Med. 111, 106S-112S. (*Comprehensive review of central control of vomiting*)

Rojas, C., Slusher, B.S., 2012. Pharmacological mechanisms of 5-HT(3) and tachykinin NK(1) receptor antagonism to prevent chemotherapy-induced nausea and vomiting. Eur. J. Pharmacol. 684, 1-7.

Tramèr, M.R., Moore, R., Reynolds, D.J., McQuay, H.J., 1997. A quantitative systematic review of ondansetron in treatment of established postoperative nausea and vomiting. Br. Med. J. 314, 1088-1092.

Yates, B.J., Miller, A.D., Lucot, J.B., 1998. Physiological basis and pharmacology of motion sickness: an update. Brain Res. Bull. 5, 395-406. (*Good account of the mechanisms underlying motion sickness and its treatment*)

Motilidad del aparato digestivo

De Las Casas, C., Adachi, J., Dupont, H., 1999. Travellers' diarrhoea. Aliment. Pharmacol. Ther. 13, 1373-1378. (*Review article*)

Gorbach, S.L., 1987. Bacterial diarrhoea and its treatment. Lancet ii, 1378-1382.

El sistema biliar

Bateson, M.C., 1997. Bile acid research and applications. Lancet 349, 5-6.

Recursos útiles en Internet

<www.nathnac.org> *(This is the site for the UK Health Protection Agency's National Travel Health Network and Centre. There are two components to the site, one for lay people and one for health professionals. Click on the latter and enter 'Travellers' diarrhoea' as a search term to retrieve current information and advice).*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

31 Control de la glucemia y tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus

RESUMEN

En este capítulo describimos el control endocrino de la glucemia por parte de las hormonas pancreáticas, especialmente la *insulina,* pero también el *glucagón* y la *somatostatina,* y las hormonas intestinales *(incretinas),* sobre todo el *péptido similar al glucagón de tipo 1* (GLP-1) y el *péptido inhibidor gástrico* (GIP, también conocido como péptido insulinotrópico dependiente de la glucosa). En el texto se abordan la diabetes mellitus y su tratamiento con preparados de insulina (incluidos los análogos de la insulina) y otros hipoglucemiantes, como metformina, sulfonilureas, inhibidores de la α-glucosidasa, glitazonas y fármacos de acción prolongada miméticos de las incretinas, como la exenatida, y gliptinas, que potencian la acción de las incretinas bloqueando su degradación.

INTRODUCCIÓN

La insulina es la principal hormona que controla el metabolismo intermediario. Su efecto agudo más evidente es la disminución de la glucemia. La reducción (o ausencia) de secreción de insulina produce *diabetes mellitus,* a menudo acompañada de una menor sensibilidad a su acción («resistencia insulínica»), que está relacionada en gran medida con la obesidad. La enfermedad, reconocida desde la Antigüedad, debe su denominación a la abundante producción de orina azucarada (por la acción diurética osmótica de la alta concentración de glucosa en orina). La diabetes está adquiriendo con rapidez proporciones epidémicas (a la par que la obesidad; capítulo 32) y sus consecuencias son ciertamente funestas, en especial en lo que respecta a la ateroesclerosis (infarto de miocardio y cerebral, amputaciones), la insuficiencia renal, la neuropatía y la ceguera.

En este capítulo se describe primero el control de la glucemia. La segunda parte del capítulo se ocupa de los distintos tipos de diabetes mellitus y su tratamiento farmacológico. La diabetes, junto con la obesidad (capítulo 32), la hipertensión (capítulo 22) y la dislipidemia (capítulo 23), conforman el llamado «síndrome metabólico», cuadro patológico frecuente y en rápida expansión, asociado a diversos trastornos potencialmente mortales. En los últimos años se han desarrollado nuevos fármacos dirigidos al control de la glucemia que actúan sobre algunos de los mecanismos alterados en el síndrome metabólico. A pesar de ello, los resultados clínicos son hasta el momento modestos.

CONTROL DE LA GLUCEMIA

La glucosa es la fuente de energía obligatoria para el cerebro adulto y el control fisiológico de la glucemia refleja la necesidad de mantener un aporte suficiente de energía a pesar del consumo intermitente de alimentos y las variaciones de las demandas metabólicas. Tras la ingesta se dispone de más combustible del inmediatamente necesario y las calorías en exceso se almacenan en forma de glucógeno o grasas. Durante el ayuno, estos depósitos de energía deben ser movilizados de forma regulada. La más importante de las hormonas reguladoras es la *insulina,* cuyas acciones se describen más adelante. El aumento de la glucemia incrementa la secreción de insulina (fig. 31.1), mientras que su disminución la reduce. El efecto de la glucosa sobre la secreción de insulina depende de si la carga de glucosa se administra por vía intravenosa u oral. La glucosa administrada por boca es más eficaz en lo que respecta a la estimulación de la secreción de insulina, debido a que estimula la liberación de incretinas en el intestino, lo que a su vez favorece la secreción de insulina (v. fig. 31.1). El efecto de la glucosa sobre la secreción de insulina es menor en diabéticos (fig. 31.2). La *hipoglucemia,* causada por exceso de insulina, no solo reduce la secreción de insulina endógena, sino que estimula la secreción de una serie de hormonas «contrarreguladoras», entre ellas el *glucagón,* la *adrenalina* (capítulo 14), los *glucocorticoides* (capítulo 33), y la *hormona del crecimiento* (capítulo 33). Todas ellas incrementan la glucemia. Sus efectos principales sobre la captación de glucosa y el metabolismo de los hidratos de carbono se resumen y comparan con los de la insulina en la tabla 31.1.

HORMONAS DE LOS ISLOTES PANCREÁTICOS

Los islotes de Langerhans, la parte endocrina del páncreas, contienen cuatro tipos de células secretoras de péptidos: las células β (o B), que secretan *insulina;* las células α (o A), que secretan *glucagón;* las células δ (o D), que secretan *somatostatina;* y las células PP, que secretan *polipéptido pancreático* (PP).

▼ El PP es un péptido de 36 aminoácidos muy relacionado con el neuropéptido Y (capítulo 14) y el péptido YY (capítulo 32). Se libera al tomar alimento y se relaciona con el control de la ingesta (capítulo 32): actúa sobre receptores acoplados a la proteína G, e inhibe la producción de secreciones pancreáticas exocrinas y la contracción del músculo liso intestinal y biliar.

El núcleo de cada islote contiene principalmente células β, rodeadas por una capa de células α con células δ y PP intercaladas (v. fig. 31.1). Las células β secretan, además de insulina, un péptido conocido como *polipéptido amiloide de los islotes* o *amilina,* que retrasa el vaciamiento gástrico y se opone a la insulina al estimular la degradación de glucógeno en el músculo estriado, y péptido C (v. más adelante). El glucagón también se opone a la insulina, de manera que aumenta la glucemia y estimula la degradación de proteínas en el músculo. La somatostatina inhibe la secreción de insulina y glucagón. Está ampliamente distribuida fuera del páncreas y también es liberada por el hipotálamo, donde inhibe la liberación de hormona del crecimiento por la hipófisis (capítulo 33).

INSULINA

La insulina fue la primera proteína de la que se determinó la secuencia aminoacídica (por el equipo de Sanger en Cambridge

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Tabla 31.1 Efecto de las hormonas sobre la glucemia

Hormona	Acciones principales	Principal estímulo para su secreción	Efecto principal
Principal hormona reguladora			
Insulina	↑ Captación de glucosa ↑ Síntesis de glucógeno ↓ Glucogenólisis ↓ Gluconeogénesis	Elevación brusca de la glucemia Incretinas (GIP y GLP-1)	↓ Glucemia
Principales hormonas contrarreguladoras			
Glucagón	↑ Glucogenólisis ↑ Gluconeogénesis	Hipoglucemia (es decir, glucemia <3 mmol/l), por ejemplo, causada por ejercicio, estrés, comidas hiperproteicas, etc.	↑ Glucemia
Adrenalina	↑ Glucogenólisis		
Glucocorticoides	↑ Gluconeogénesis ↓ Captación y utilización de glucosa		
Hormona del crecimiento	↓ Captación de glucosa		

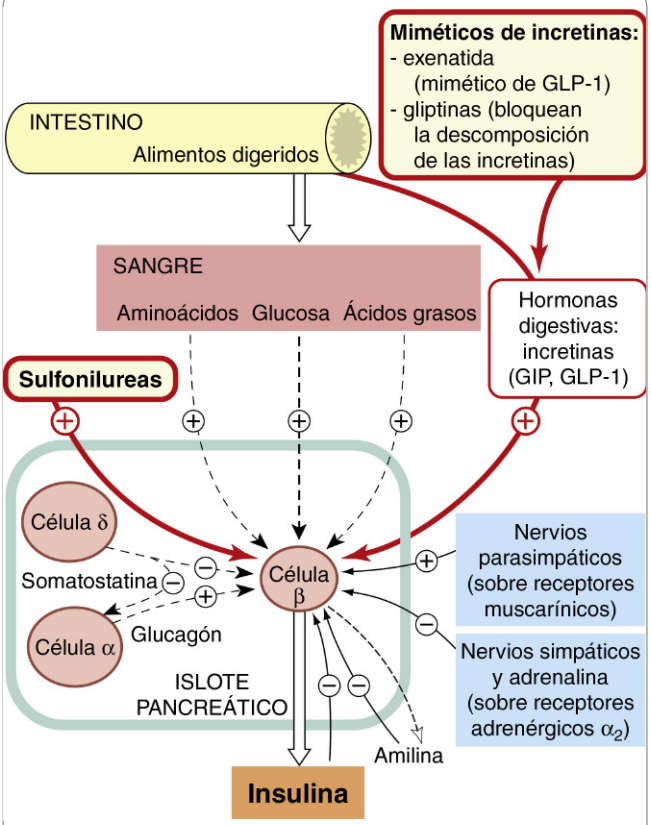


Fig. 31.1 Factores reguladores de la secreción de insulina. El factor más importante es la glucemia. Los fármacos utilizados para estimular la secreción de insulina se muestran en los cuadros con el borde rojo. El glucagón potencia la liberación de insulina, pero se opone a algunos de sus efectos periféricos e incrementa la glucemia. GIP, péptido inhibidor gástrico; GLP-1, péptido similar a glucagón de tipo 1.

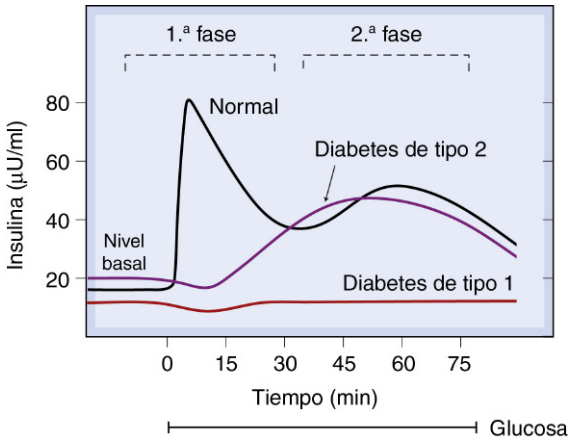


Fig. 31.2 Esquema de la liberación bifásica de insulina en respuesta a una infusión constante de glucosa. La primera fase desaparece en la diabetes mellitus de tipo 2 (no insulinodependiente) y ambas en la de tipo 1 (insulinodependiente). La primera fase es inducida también por aminoácidos, sulfonilureas, glucagón y hormonas digestivas. *(Datos de Pfeifer MA, Halter JB, Porte D Jr 1981 Am J Med 70, 579-588.)*

en 1955). Consta de dos cadenas peptídicas (de 21 y 30 aminoácidos) unidas por dos enlaces disulfuro.

SÍNTESIS Y SECRECIÓN

Al igual que otras hormonas peptídicas (v. capítulo 19), la insulina se sintetiza en forma de un precursor (preproinsulina) en el retículo endoplásmico rugoso. La preproinsulina se transporta al aparato de Golgi, donde se escinde consecutivamente mediante proteólisis, generando primero proinsulina y luego insulina más un fragmento de función incierta denominado péptido C.[1] La insulina y el péptido C se almacenan en gránulos de las células β y normalmente son cosecretados por exocitosis en cantidades equimolares, junto con cantidades menores y variables de proinsulina.

El principal factor controlador de la síntesis y secreción de insulina es la glucemia (v. fig. 31.1). Las células β responden tanto a la concentración absoluta de glucosa como a la velocidad de modificación de la glucemia. Otros estímulos fisiológicos para la liberación de la insulina son los aminoácidos (sobre todo, arginina y leucina), los ácidos

[1]No debe confundirse con el péptido C reactivo, un reactante de fase aguda que se utiliza en la clínica como marcador de la inflamación (capítulo 6).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 31.2 Efectos de la insulina sobre el metabolismo de hidratos de carbono, grasas y proteínas

Tipo de metabolismo	Células hepáticas	Células adiposas	Músculo
Metabolismo de hidratos de carbono	↓ Gluconeogénesis ↓ Glucogenólisis ↑ Glucólisis ↑ Síntesis de glucógeno	↑ Captación de glucosa ↑ Síntesis de glicerol	↑ Captación de glucosa ↑ Glucólisis ↑ Síntesis de glucógeno
Metabolismo de grasas	↑ Lipogénesis ↓ Lipólisis	↑ Síntesis de triglicéridos ↑ Síntesis de ácidos grasos ↓ Lipólisis	
Metabolismo de proteínas	↓ Degradación de proteínas	–	↑ Captación de aminoácidos ↑ Síntesis de proteínas

grasos, el sistema nervioso parasimpático y las *incretinas* (especialmente el *GLP-1* y el *GIP,* v. más adelante). Desde el punto de vista farmacológico, las sulfonilureas (v. más adelante) actúan liberando insulina.

Hay una liberación basal sostenida de insulina y el incremento de la glucemia estimula una respuesta adicional. Esta respuesta es bifásica: una fase rápida inicial, que refleja la liberación de hormona almacenada, y una fase tardía más lenta, que pone de relieve la liberación de hormona almacenada y su síntesis *de novo* (v. fig. 31.2). Esta respuesta es anormal en la diabetes mellitus, como se comenta más adelante.

Los canales de potasio dependientes de ATP (K_{ATP}; capítulo 4) determinan el potencial de reposo de la membrana de las células β. La glucosa entra en las células β a través de un transportador de membrana denominado Glut-2, y su metabolismo posterior por la glucocinasa (enzima limitante de la velocidad de la glucólisis) vincula la secreción de insulina a la glucosa extracelular. El consiguiente aumento del ATP intracelular en las células β bloquea los canales de K_{ATP}, lo que provoca la despolarización de la membrana. Esta induce la apertura de canales de calcio dependientes del voltaje, con la consiguiente entrada de Ca^{2+}. Ello desencadena la secreción de insulina, en presencia de mensajeros amplificadores, como el diacilglicerol, el ácido araquidónico no esterificado (que facilita la entrada de más Ca^{2+}) y los productos que la 12-lipooxigenasa genera a partir del ácido araquidónico (principalmente el *ácido 12-S-hidroxieicosatetranoico* o 12-S-HETE; v. capítulo 17). Las fosfolipasas suelen ser activadas por el Ca^{2+}, pero el ácido araquidónico libre es liberado en las células β por la fosfolipasa A_2 sensible a ATP e insensible al Ca^{2+} (SAIC). Por tanto, en las células β, la entrada de Ca^{2+} y la síntesis de ácido araquidónico dependen ambas del ATP, un hecho que relaciona el estado energético con la secreción de insulina.

La liberación de insulina es inhibida por el sistema nervioso simpático (v. fig. 31.1). La adrenalina aumenta la glucemia al inhibir la liberación de insulina (a través de los receptores adrenérgicos α_2) y favorecer la glucogenólisis a través de los receptores adrenérgicos β_2 de músculo estriado e hígado. Diversos péptidos, entre ellos la somatostatina, la galanina (un activador endógeno de los canales de potasio dependientes de ATP) y la amilina, también inhiben la liberación de insulina.

Cada día se secreta alrededor de una quinta parte de la insulina almacenada en el páncreas de un ser humano adulto. La concentración plasmática de insulina tras el ayuno nocturno es de 20-50 pmol/l. La insulinemia está disminuida en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (insulinodependiente; v. más adelante) y muy aumentada en caso de *insulinomas* (tumores funcionantes de las células β poco frecuentes), al igual que la concentración de péptido C, que es coliberado.[2] También está aumentada en la obesidad y en otros estados de insulinorresistencia normoglucémicos.

ACCIONES

La insulina es la principal hormona que controla el metabolismo intermediario y ejerce sus principales efectos en el hígado, el músculo y el tejido adiposo (tabla 31.2). Es una *hormona anabólica:* su acción global consiste en conservar la energía, a través de la estimulación de la captación y el almacenamiento de glucosa, aminoácidos y grasas después de una comida. De forma aguda, reduce la glucemia. Por tanto, cuando disminuye la insulina plasmática, aumenta la glucemia. Las vías bioquímicas a través de las cuales la insulina ejerce sus efectos se resumen en la figura 31.3 y los aspectos moleculares de estos mecanismos se exponen más adelante.

La insulina influye en el metabolismo de la glucosa en la mayoría de los tejidos, especialmente en el hígado, donde inhibe la glucogenólisis (degradación de glucógeno) y la gluconeogénesis (síntesis de glucosa a partir de fuentes no hidrocarbonadas) y estimula la síntesis de glucógeno. También aumenta la utilización de glucosa por glucólisis, aunque la consecuencia final es el incremento de las reservas hepáticas de glucógeno.

En el músculo, a diferencia de lo que sucede en el hígado, la captación de glucosa es lenta y constituye el paso limitante del metabolismo de los hidratos de carbono. La insulina promueve que un transportador de glucosa denominado Glut-4, retenido en vesículas, se exprese en la membrana superficial en un plazo de minutos. Ello facilita la captación de glucosa y estimula la síntesis de glucógeno y la glucólisis.

La insulina incrementa la captación de glucosa por el Glut-4 en el tejido adiposo y el músculo. Uno de los productos del metabolismo de la glucosa en el tejido adiposo es el glicerol, que se esterifica con ácidos grasos para formar triglicéridos, influyendo de este modo en el metabolismo de las grasas (v. tabla 31.2).

La insulina aumenta la síntesis de ácidos grasos y triglicéridos en el tejido adiposo y el hígado. Inhibe la lipólisis, en parte a través de la desfosforilación (y, por tanto, inactivación) de lipasas (v. tabla 31.2). También inhibe las acciones lipolíticas

[2]Las insulinas inyectables no contienen péptido C y, por tanto, este péptido ayuda a distinguir la insulina endógena de la exógena. Esto se utiliza para diferenciar un insulinoma (tumor secretor de insulina que incrementa la insulina y el péptido C circulantes) de la inyección subrepticia de insulina (insulina elevada, péptido C normal o bajo). La inducción deliberada de hipoglucemia mediante autoinyección de insulina es una manifestación bien conocida, aunque poco frecuente, de trastornos mentales, sobre todo en profesionales de la salud; también se ha utilizado con fines homicidas.

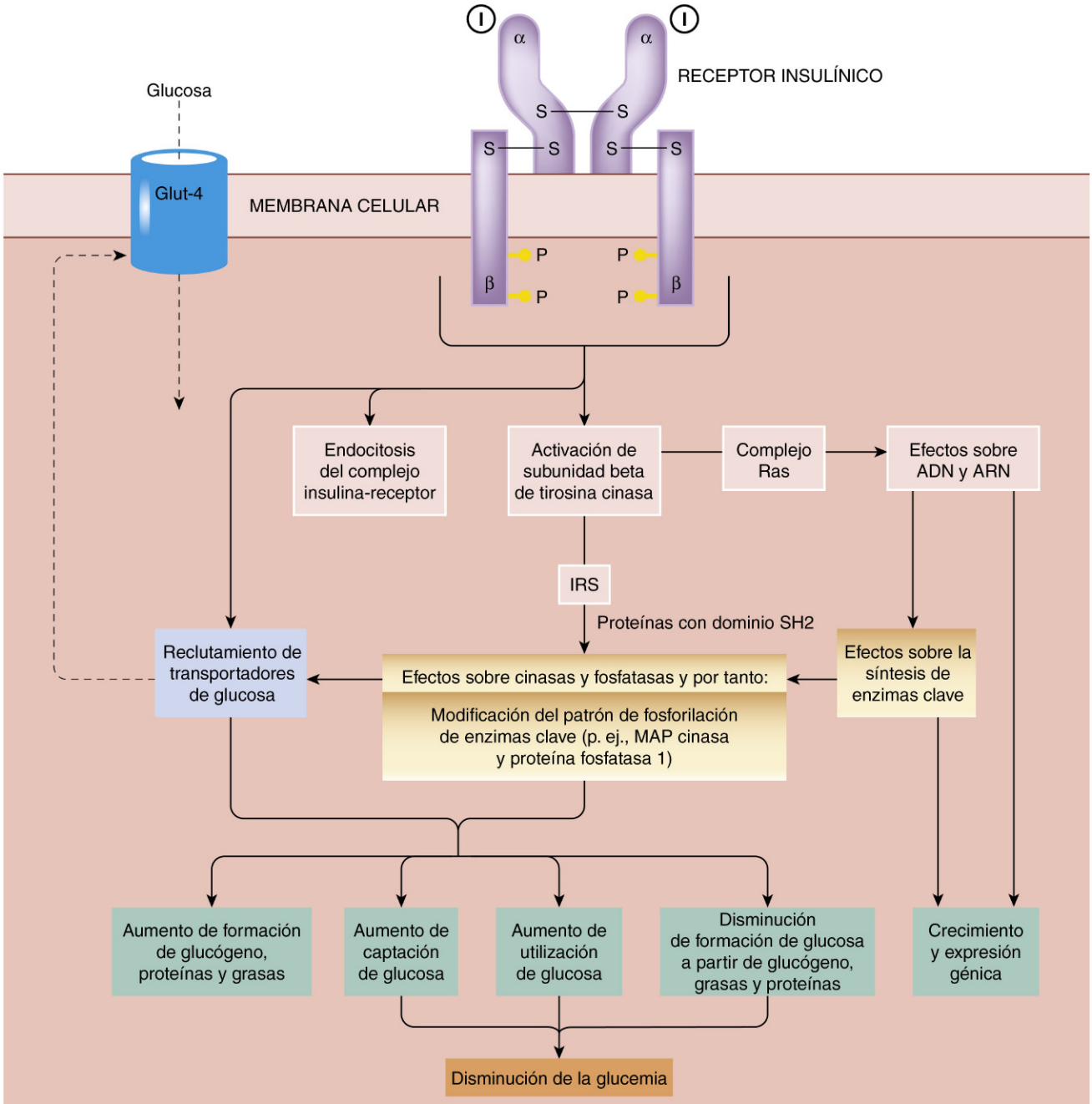


Fig. 31.3 Vías de señalización de la insulina. Glut-4, transportador de glucosa sensible a insulina presente en el músculo y los adipocitos; I, insulina; IRS, sustrato del receptor insulínico (varias formas: 1-4).

de la adrenalina, la hormona del crecimiento y el glucagón, al oponerse a sus acciones sobre la adenilato ciclasa.

La insulina estimula la captación de aminoácidos por el músculo y aumenta la síntesis proteica. También disminuye el catabolismo proteico e inhibe la oxidación hepática de aminoácidos.

Otros efectos metabólicos de la insulina son el transporte al interior de las células de K^+, Ca^{2+}, nucleósidos y fosfato inorgánico.[3]

[3]Este efecto en el K^+ se aprovecha para el tratamiento urgente de la hiperpotasemia mediante la administración intravenosa de glucosa e insulina (v. capítulo 29).

Efectos a largo plazo de la insulina

Además de los efectos inmediatos sobre el metabolismo, ejercidos mediante la modificación de la actividad de enzimas y proteínas transportadoras, la insulina ejerce otros efectos más prolongados por medio de la alteración de la síntesis de enzimas. La insulina es una importante hormona anabólica durante el desarrollo fetal: estimula la proliferación celular e interviene en el crecimiento y el desarrollo somático y visceral.

Los efectos mitogénicos de la insulina suponen un motivo de preocupación en el desarrollo de análogos de la insulina; la **insulina glargina** (un análogo utilizado con profusión; v. más adelante) es de 6 a 8 veces más mitogénico que la insulina

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

humana. Las células de cáncer de mama cultivadas proliferan en respuesta a concentraciones cuasiterapéuticas de este análogo *in vitro,* aunque no se sabe si existe al respecto algún paralelismo *in vivo.* Los tumores mamarios desarrollados en ratas produjeron un análogo de la insulina de acción a largo plazo.

Mecanismo de acción

La insulina se une a un receptor específico en la superficie de sus células diana. El receptor es un gran complejo glucoproteico transmembrana que pertenece a la superfamilia de receptores de tipo 3 ligados a cinasas (capítulo 3) e integrado por dos subunidades α y dos β (v. fig. 31.3). Los receptores ocupados se reúnen en grupos, que luego son interiorizados en vesículas, con lo que se reduce el número de receptores. La insulina interiorizada se degrada en los lisosomas, pero los receptores son reciclados y pasan de nuevo a la membrana plasmática.

▼Los mecanismos de transducción de señales que vinculan la unión al receptor con los efectos biológicos de la insulina son complejos. La autofosforilación del receptor –el primer paso de la transducción de señales– se debe a su dimerización, que permite que cada receptor fosforile al otro, como se comenta en el capítulo 3.

Las proteínas *sustrato del receptor insulínico* (IRS) se someten rápidamente a la fosforilación de la tirosina específicamente en respuesta a la insulina y al factor de crecimiento insulínico 1. El mejor caracterizado de ellos es el IRS-1, que contiene 22 residuos de tirosina que pueden actuar como sitios de fosforilación. Interaccionan con proteínas que contienen un dominio denominado SH2 (v. capítulo 3, fig. 3.15), transmitiendo así la señal de la insulina. Los ratones en que se ha eliminado el IRS-1 presentan una hiposensibilidad a insulina (insulinorresistencia), pero no se convierten en diabéticos debido a la intensa compensación por las células β, que aumentan la secreción de insulina. Por el contrario, los ratones que carecen de IRS-2 no presentan esta compensación y desarrollan una diabetes manifiesta, lo que hace pensar que el gen de IRS-2 podría ser un gen relacionado con la diabetes de tipo 2 humana (Lee y White, 2004, han revisado las proteínas IRS). La activación de la fosfatidilinositol-3-cinasa por la interacción de su dominio SH2 con IRS fosforilado origina varios efectos importantes, como el reclutamiento de transportadores de glucosa sensibles a insulina (Glut-4) del aparato de Golgi a la membrana plasmática en las células musculares y adiposas.

Las acciones a largo plazo de la insulina se ejercen a través de efectos sobre el ADN y el ARN, mediados al menos en parte por el complejo de señalización Ras. Ras es una proteína que regula el crecimiento celular y puede encontrarse en forma activa unida a GTP o inactiva unida a GDP (v. capítulos 3 y 56). La insulina desplaza el equilibrio a favor de la forma activa e inicia una cascada de fosforilación que provoca la activación de la proteína cinasa activada por mitógenos (MAP cinasa), que activa, a su vez, varios factores de transcripción nucleares, lo que provoca la expresión de genes involucrados en el crecimiento celular y el metabolismo intermediario.

El tratamiento de la diabetes mellitus con insulina se estudia más adelante.

GLUCAGÓN

SÍNTESIS Y SECRECIÓN

El glucagón consta de una única cadena polipeptídica de 21 aminoácidos. El glucagón es sintetizado fundamentalmente por las células α de los islotes, pero también en el tubo digestivo proximal. Posee una considerable similitud estructural con otras hormonas del aparato digestivo, como la secretina, el péptido intestinal vasoactivo y el GIP (v. capítulo 30).

Los aminoácidos (especialmente la L-arginina) estimulan la secreción de glucagón, incrementada por la ingestión de una comida rica en proteínas, aunque las variaciones diurnas de la concentración plasmática son menores que las de insulina. La secreción de glucagón se estimula por las concentraciones plasmáticas bajas de glucosa y ácidos grasos y se inhibe por las concentraciones elevadas. La actividad nerviosa simpática y la adrenalina circulante estimulan la liberación de glucagón a través de los receptores adrenérgicos β. La actividad nerviosa parasimpática también aumenta su secreción, mientras que la somatostatina, liberada por las células δ adyacentes a las células α secretoras de glucagón en la periferia de los islotes, inhibe la liberación de glucagón.

Páncreas endocrino y glucemia

- Las células β (o B) de los islotes de Langerhans secretan insulina, las células α glucagón y las células δ somatostatina.
- Numerosos factores estimulan la secreción de insulina, pero el principal de ellos es la glucemia. También son importantes las incretinas, en especial el GIP y el GLP-1 secretados respectivamente por las células K y L intestinales.
- La insulina posee acciones metabólicas fundamentales como hormona de almacenamiento de combustible y también influye en el crecimiento y la diferenciación celulares. Reduce la glucemia al provocar:
  - Aumento de la captación de glucosa por el músculo y el tejido adiposo a través del transportador Glut-4.
  - Aumento de la síntesis de glucógeno.
  - Disminución de la gluconeogénesis.
  - Disminución de la degradación de glucógeno.
- El glucagón es una hormona movilizadora del combustible ya que estimula la gluconeogénesis y la glucogenólisis, además de la lipólisis y la proteólisis. Aumenta la glucemia y también la fuerza de la contracción cardíaca.
- La diabetes mellitus es un trastorno metabólico crónico caracterizado por hiperglucemia. Existen dos tipos principales:
  - Diabetes de tipo 1 (insulinodependiente), con deficiencia absoluta de insulina.
  - Diabetes de tipo 2 (no insulinodependiente), con deficiencia relativa de insulina asociada a una menor sensibilidad a sus efectos (insulinorresistencia).

ACCIONES

El glucagón aumenta la glucemia e induce la degradación de grasas y proteínas. Actúa sobre receptores específicos, estimulando la adenilato ciclasa y sus efectos son bastante similares a los de la adrenalina cuando actúa a través de los receptores adrenérgicos β. Sin embargo, a diferencia de esta última, sus efectos metabólicos son más prominentes que los cardiovasculares. El glucagón es proporcionalmente más activo en el hígado, mientras que la adrenalina es más activa en el músculo y el tejido adiposo. El glucagón estimula la degradación del glucógeno y la gluconeogénesis e inhibe la síntesis de glucógeno y la oxidación de glucosa. Sus acciones metabólicas sobre los tejidos diana son, por tanto, opuestas a las de insulina. El glucagón incrementa la frecuencia y la fuerza de contracción cardíacas, aunque con menor intensidad que la adrenalina.

Las aplicaciones clínicas del glucagón se resumen en el cuadro clínico.

SOMATOSTATINA

La somatostatina es secretada por las células δ de los islotes. Representa también el factor hipotalámico que inhibe la liberación de hormona del crecimiento (v. capítulo 32). En los islotes actúa como un regulador local que inhibe la liberación de insulina y glucagón. El **octreótido** es un análogo de la

Aplicaciones clínicas del glucagón

- El **glucagón** puede administrarse por vía intramuscular o subcutánea, además de intravenosa.
- Tratamiento de la *hipoglucemia* en pacientes inconscientes (que no pueden beber); a diferencia de la glucosa intravenosa, puede ser administrado por personal no médico (p. ej., cónyuges o personal de ambulancias). También es útil cuando resulta difícil obtener un acceso intravenoso.
- Tratamiento de la *insuficiencia cardíaca aguda* precipitada por el uso de antagonistas de los receptores adrenérgicos β.

somatostatina de acción prolongada. Inhibe la liberación de numerosas hormonas y se utiliza clínicamente para aliviar los síntomas de diversos tumores endocrinos gastroenteropancreáticos poco frecuentes, así como en el tratamiento de la acromegalia[4] (el trastorno endocrino provocado por un tumor funcionante de células que secretan hormona de crecimiento en la adenohipófisis; v. capítulo 33).

AMILINA (POLIPÉPTIDO AMILOIDE DE LOS ISLOTES)

▼ El término *amiloide* se aplica a depósitos de una sustancia proteica amorfa localizados en diferentes tejidos en diversas enfermedades, como por ejemplo varios trastornos neurodegenerativos (v. capítulo 40). Aparecen depósitos de amiloide en el páncreas de los pacientes con diabetes mellitus, aunque no se sabe si tal hecho es funcionalmente relevante. El principal componente del amiloide pancreático es un péptido de 37 aminoácidos conocido como polipéptido amiloide de los islotes o amilina. Esta proteína se almacena junto con la insulina en los gránulos secretores de las células β y se secreta junto a la insulina. La amilina retrasa el vaciamiento gástrico. Las concentraciones suprafisiológicas estimulan la degradación de glucógeno a lactato en el músculo estriado. La amilina también inhibe la secreción de insulina (v. fig. 31.1). Está relacionada estructuralmente con la calcitonina (v. capítulo 36) y posee acciones débiles de tipo calcitónico sobre el metabolismo cálcico y la actividad de los osteoclastos. También es idéntica en un 50% al péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP; v. capítulo 18) y dosis intravenosas elevadas provocan vasodilatación, probablemente debida a su acción sobre los receptores de CGRP.

La **pramlintida,** un análogo de la amilina con tres sustituciones por prolina que reducen su tendencia a aglutinarse en fibrillas insolubles, fue aprobada en 2005 por la FDA para pacientes con diabetes de tipo 1 y de tipo 2 tratados con insulina. Se inyecta por vía subcutánea antes de las comidas como complemento a la insulina, y reduce las necesidades de esta. Sus efectos adversos comprenden hipoglucemia y náuseas, y está contraindicada en pacientes con pérdida de motilidad gástrica (gastroparesia), una complicación de la neuropatía autónoma diabética (Younk et al., 2011).

INCRETINAS

La Barre indicó en los años treinta del pasado siglo que la secretina primitiva contenía dos principios activos: la «excretina», que estimula el páncreas exocrino, y la «incretina», que estimula la liberación de insulina. Planteó una hipótesis en virtud de la cual la incretina podía tener posibilidades en el tratamiento de la diabetes. El término «excretina» no arraigó en este terreno (quizás por parecer asociado a otras funciones fisiológicas), pero la «incretina» reapareció con renovados bríos y, ocho décadas más tarde, son varios los fármacos basados en las incretinas que han sido aprobados para su uso clínico (v. más adelante). Se ha demostrado que la acción de la incretina se debe a hormonas peptídicas liberadas en el intestino, sobre todo al *péptido inhibidor gástrico* (GIP), o péptido insulinotrópico similar al glucagón, y al *péptido similar al glucagón de tipo 1* (GLP-1). Se trata de sendos miembros de la superfamilia de péptidos del glucagón (capítulo 18). El GIP es un péptido de 42 aminoácidos almacenado y secretado por células K enteroendocrinas del duodeno y el yeyuno proximal. El GLP-1 es secretado por células L distribuidas más ampliamente por el intestino, por ejemplo en el íleon y el colon, así como más proximalmente. Después de comer se secretan dos formas de GLP-1: las amidas de GLP-1(7-37) y GLP-1(7-36), de potencia similar. La mayor parte de la actividad plasmática se debe a la amida de GLP-1(7-36). La liberación de GIP y GLP-1 por el alimento ingerido aporta un estímulo temprano para la secreción de insulina, antes de que la glucosa absorbida u otros productos de la digestión lleguen a las células de los islotes en la circulación portal (v. fig. 31.1). Además de estimular la secreción de insulina, estas hormonas inhiben la secreción de glucagón pancreático y reducen la velocidad de absorción del alimento digerido al disminuir el vaciamiento gástrico. Asimismo, están implicadas en el control de la ingesta de alimento por medio del apetito y la saciedad (v. capítulo 32). Las acciones del GIP y del GLP-1 son interrumpidas bruscamente por la acción de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4). Esta enzima es una glucoproteína de membrana con poca especificidad de sustrato, y que se ha visto implicada en la supresión del carácter maligno de las neoplasias (p. ej., Yu et al., 2010).

DIABETES MELLITUS

La diabetes mellitus es un trastorno metabólico crónico caracterizado por una concentración sanguínea de glucosa elevada, o hiperglucemia (glucosa plasmática en ayunas >7 mmol/l [125 mg/dl] o glucosa plasmática >11,1 mmol/l [200 mg/dl], 2 h después de una comida), y está causada por una deficiencia de insulina, a menudo combinada con una resistencia insulínica. La hiperglucemia se debe a una síntesis incontrolada de glucosa en el hígado y a una disminución de la captación de glucosa por el músculo esquelético, con la consiguiente disminución de la síntesis de glucógeno. Cuando se supera el umbral renal de reabsorción de glucosa, se vierte glucosa a la orina (glucosuria), lo que provoca diuresis osmótica (poliuria) y deshidratación, sed y aumento de la ingestión de líquidos (polidipsia). La carencia de insulina induce atrofia muscular por incremento de la descomposición de proteínas y reducción de su síntesis. La cetoacidosis diabética es una urgencia médica. Aparece cuando, por falta de insulina, se produce una degradación acelerada de las grasas a acetil-CoA, la cual, en ausencia de un metabolismo hidrocarbonado aeróbico, se convierte en acetoacetato y β-hidroxibutirato (que causan acidosis) y acetona (una cetona).

Los trastornos metabólicos de la diabetes dan lugar a varias complicaciones, generalmente al cabo de varios años. Muchas de ellas se deben a una angiopatía, que puede afectar a vasos grandes (macroangiopatía) o pequeños (microangiopatía). La disfunción del endotelio vascular (v. capítulo 22) es un hecho precoz y fundamental en el desarrollo de las complicaciones vasculares. Se han involucrado también los radicales libres derivados del oxígeno, la proteína cinasa C y productos no enzimáticos de glucosa y albúmina denominados *productos finales de la glucosilación avanzada* (AGE). La macroangiopatía consiste en ateromatosis acelerada (capítulo 23) y sus compli-

[4]El octreótido se utiliza antes de la cirugía del tumor hipofisario, o mientras hace efecto la radioterapia o cuando otros tratamientos han resultado ineficaces.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

caciones trombóticas (capítulo 24), las cuales son mucho más frecuentes e intensas en los diabéticos. La microangiopatía es característica de la diabetes mellitus y afecta especialmente a la retina, el riñón y los nervios periféricos. La diabetes mellitus es la causa más común de insuficiencia renal crónica, trastorno grave y en franca expansión, que supone una importante carga, tanto socialmente como para los pacientes afectados. La hipertensión arterial coexistente favorece el deterioro renal progresivo por lo que su tratamiento reduce la progresión de la nefropatía diabética y el riesgo de infarto de miocardio. Los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina o los antagonistas de los receptores de angiotensina (capítulo 22) son más eficaces en la prevención de la nefropatía diabética que otros antihipertensivos, quizá debido a que anulan los efectos fibroproliferantes de la angiotensina II y la aldosterona.

La neuropatía diabética[5] se asocia a la acumulación de metabolitos de la glucosa osmóticamente activos, producidos por acción de la aldosa reductasa. Sin embargo, los *inhibidores de la aldosa reductasa* no han resultado útiles en el tratamiento (v. revisión de Farmer et al., 2012).

Existen dos tipos principales de diabetes:

1. **Diabetes de tipo 1** (antes conocida como diabetes mellitus insulinodependiente [DMID] o diabetes juvenil).
2. **Diabetes de tipo 2** (antes conocida como diabetes mellitus no insulinodependiente [DMNID] o diabetes del adulto).

La diabetes de tipo 1 se caracteriza por una deficiencia absoluta de insulina que se debe a la destrucción autoinmunitaria de las células β pancreáticas. Si no son tratados con insulina, estos pacientes mueren como consecuencia de una cetoacidosis diabética.

▼ La diabetes de tipo 1 puede aparecer a cualquier edad, aunque los pacientes suelen ser jóvenes (niños o adolescentes) y no obesos cuando sufren los primeros síntomas. Existe cierta predisposición genética, y la incidencia es 10-15 veces mayor en familiares de primer grado de un caso índice, y también existe una significativa asociación con determinados antígenos de histocompatibilidad (tipos HLA). Los estudios de gemelos idénticos han demostrado que los individuos con predisposición genética deben presentar además exposición a algún factor ambiental, como una infección vírica (p. ej., virus de Coxsackie o virus ECHO), para expresar la enfermedad. La infección vírica podría atacar a las células β pancreáticas y exponer antígenos que iniciarían un proceso autoalérgico que se autoperpetuaría. El paciente solo se convierte en diabético cuando más del 90% de las células β han sido destruidas. Esta evolución natural incita a intentar intervenir en la fase prediabética, para lo cual se han debatido diversas estrategias, tales como inmunodepresión, insulinoterapia precoz, antioxidantes, nicotinamida y muchas otras, aunque hasta ahora los resultados han sido decepcionantes (a pesar de lo cual la investigación en estos campos continúa siendo activa).

La diabetes de tipo 2 se acompaña de insulinorresistencia (que precede a la diabetes establecida) y de una alteración de la secreción de insulina; ambos factores son importantes en la patogenia. Estos diabéticos con frecuencia son obesos y suelen desarrollar la enfermedad en la edad adulta. La incidencia aumenta con la edad, al ir disminuyendo la función de las células β. El tratamiento inicial es dietético, aunque suele ser necesario añadir hipoglucemiantes orales y la mayoría de los casos terminan por precisar insulina exógena. Los estudios prospectivos han demostrado un deterioro progresivo del control de la diabetes[6] a lo largo de los años.

En la figura 31.2 se compara esquemáticamente la secreción de insulina (basal y en respuesta a una comida) en diabéticos de tipo 1 y 2 y en controles sanos.

Además de los dos principales descritos anteriormente, existen otros tipos menos frecuentes de diabetes mellitus (p. ej., síndromes asociados a autoanticuerpos contra los receptores de insulina, que generan una fuerte resistencia a esta, tumores de células α funcionales, «glucagonomas» y otras enfermedades poco frecuentes). La hiperglucemia puede ser un efecto adverso clínicamente significativo de varios fármacos, entre ellos los glucocorticoides (capítulo 33), los diuréticos tiacídicos en dosis altas (capítulo 29) y varios de los inhibidores de la proteasa utilizados para tratar la infección por el VIH (capítulo 52).

TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS

La insulina es imprescindible en el tratamiento de la diabetes de tipo 1 y un componente importante del tratamiento de numerosos pacientes con diabetes de tipo 2.

▼ Durante muchos años se supuso, como dogma de fe, que la normalización de la glucosa plasmática evitaría las complicaciones diabéticas. El Diabetes Control and Complications Trial (American Diabetes Association, 1993) demostró que esta fe estaba justificada: en el estudio se asignó aleatoriamente a diabéticos de tipo 1 a tratamiento intensivo o convencional. La glucemia media en ayunas fue 2,8 mmol/l más baja en el grupo de tratamiento intensivo; en este grupo se observó una reducción significativa de la aparición y progresión de retinopatía, nefropatía y neuropatía durante un período de 4-9 años. Estos beneficios, que comprenden disminución de la enfermedad ateromatosa y microvascular, eran duraderos y compensaban efectos adversos como la triplicación de los episodios de hipoglucemia graves y el ligero aumento de peso.

El UK Prospective Diabetes Study reveló que la *disminución de la presión arterial* mejora notablemente el pronóstico de la diabetes de tipo 2 (v. anteriormente). No se logró el control óptimo, ni siquiera en los pacientes con tratamiento intensivo. La mejoría del control metabólico mejoraba el pronóstico, pero (contrastando con la reducción de la presión arterial) la magnitud del efecto beneficioso fue decepcionante y solo resultó estadísticamente significativa en el caso de las complicaciones microvasculares. En el seguimiento a largo plazo, los pacientes de este estudio que fueron asignados a tratamiento intensivo continuaron presentando mejores resultados que los pacientes tratados solamente con dieta (a pesar de que el control de la diabetes resultó equiparable en los dos grupos después de la conclusión de un período de tratamiento ciego), lo que indica que el control temprano de la diabetes (en los 12 primeros años desde el diagnóstico) es importante (Holman et al., 2008). Por el contrario, estudios de control intensivo desarrollados en etapas más tardías de la enfermedad han dado lugar a resultados decepcionantes, siendo los inconvenientes generados por la hipoglucemia superiores a cualquier posible beneficio.

Por tanto, los objetivos realistas en los diabéticos de tipo 2 suelen ser menos ambiciosos que en los de tipo 1 más jóvenes. La restricción dietética que promueva una pérdida de peso en pacientes con sobrepeso u obesos es la piedra angular del tratamiento en estos casos (aunque sea una piedra con tendencia a disgregarse), combinada con aumento del ejercicio físico. En fases tempranas, se utilizan fármacos orales para controlar los síntomas de hiperglucemia y limitar las complicaciones microvasculares. Son fundamentales las medidas dietéticas y las estatinas para prevenir la ateromatosis (capítulo 24). La descripción de la modificación de la dieta y el tratamiento de las complicaciones específicas de la diabetes quedan fuera del alcance de esta obra. Se ha

[5] La neuropatía («enfermedad de los nervios») produce en las fibras nerviosas periféricas una disfunción que puede ser motora, sensitiva o autónoma. La neuropatía diabética con frecuencia induce entumecimiento siguiendo un patrón de distribución de «calcetines», como consecuencia de la afectación de las fibras sensitivas, e hipotensión postural y disfunción eréctil, debido a la neuropatía autónoma.

[6] No es fácil establecer el control de la diabetes mediante la determinación de la glucemia, debido a su notable variabilidad. Por ello se determina la glucohemoglobina (hemoglobina A_{1C}). Ello proporciona una medida integrada del control a lo largo de la vida del eritrocito: unos 120 días. En personas sanas, el 4-6% de la hemoglobina está glucosilada; los niveles superiores al 7% son indicativos de diabetes.

comprobado que algunos fármacos nuevos (glitazonas y fármacos que simulan o potencian el efecto de las incretinas) reducen la hemoglobina glucosilada (generalmente en 0,5-1 puntos porcentuales), aunque su efecto (si es que existe) sobre los resultados clínicos, por ejemplo sobre las complicaciones diabéticas, no se ha podido demostrar.

TRATAMIENTO INSULÍNICO

Anteriormente se han descrito los efectos de la insulina y su mecanismo de acción. Aquí se describen su farmacocinética y efectos adversos, unos aspectos de gran importancia terapéutica. La insulina utilizada previamente era porcina o bovina, pero ahora es casi en su totalidad humana (elaborada mediante tecnología de ADN recombinante). Las insulinas animales pueden inducir una respuesta inmunitaria; este problema se evita usando insulina recombinante humana. Aunque esta molécula presenta una calidad más constante que las extraídas de los páncreas de animales recién sacrificados, las dosis siguen cuantificándose mediante unidades de actividad (capítulo 7), con las cuales médicos y pacientes están familiarizados, en vez de unidades de masa.

Aspectos farmacocinéticos y preparados de insulina

La insulina se destruye en el tubo digestivo y normalmente se administra mediante inyección, generalmente subcutánea, aunque en urgencias se emplea la vía intravenosa y, en ocasiones, la intramuscular. Puede aplicarse por vía intraperitoneal en diabéticos con insuficiencia renal terminal tratados mediante diálisis peritoneal ambulatoria. También se ha registrado absorción pulmonar de la insulina (si bien una formulación en aerosol fue en su momento retirada del uso terapéutico). Otros posibles abordajes a tener en cuenta son la incorporación de la insulina a microesferas de polímeros biodegradables, como formulación de liberación lenta, y su encapsulación con una lectina en una membrana permeable a la glucosa.[7] Una vez absorbida, la insulina presenta una semivida de eliminación de unos 10 min. Se inactiva enzimáticamente en el hígado y el riñón y el 10% se excreta con la orina. La insuficiencia renal reduce las necesidades de insulina.

Uno de los principales problemas que surge con la utilización de insulina consiste en evitar fluctuaciones amplias de su concentración plasmática y, por tanto, de la glucemia. Las diferentes formulaciones se distinguen por el momento en el que se alcanza su efecto máximo y en la duración de su acción. La *insulina soluble* produce un efecto rápido y de corta duración. Los preparados de mayor duración se elaboran precipitando insulina con protamina o cinc, de modo que se forman pequeños cristales amorfos sólidos o relativamente insolubles, que se inyectan en forma de suspensión y a partir de los cuales la insulina se absorbe lentamente. Entre estos preparados figuran las *suspensiones de insulina isofánica* y de *insulina cinc* amorfa o cristalina. Se dispone también de mezclas de diferentes tipos de insulina en proporciones fijas. La **insulina lispro** es un análogo de la insulina en el que se han intercambiado dos residuos de lisina y prolina. Actúa con mayor rapidez, pero durante menos tiempo, que la insulina natural, por lo que los pacientes pueden inyectársela inmediatamente antes de empezar a comer. La **insulina glargina** es otro análogo de la insulina modificado, diseñado con la intención contraria, es decir, proporcionar un aporte basal constante de insulina similar a la secreción basal fisiológica. La insulina glargina, que es una solución clara, forma un microprecipitado al pH fisiológico del tejido subcutáneo, de modo que su absorción a partir del lugar de inyección es prolongada. Cuando se administra junto a insulinas de acción corta, reduce la glucemia postabsortiva.

Se utilizan diversos regímenes posológicos. Algunos pacientes con diabetes de tipo 1 se inyectan una combinación de insulinas de acción corta e intermedia dos veces al día, antes del desayuno y antes de la cena. La administración de varias inyecciones diarias de análogos de insulina de acción rápida con las comidas y una insulina de acción más lenta (a menudo por la noche) mejora el control de la glucemia. En los hospitales y, a veces, en las consultas ambulatorias de algunos especialistas se utilizan bombas de infusión de insulina. Las bombas más sofisticadas regulan la dosis por medio de un sensor que mide constantemente la glucemia, aunque habitualmente estos aparatos no están disponibles. Este abordaje, aparentemente lógico, se ve limitado tanto por la complejidad de los efectos de la insulina en el metabolismo intermediario (v. tabla 31.2 y fig. 31.3), reflejados de manera imperfecta por la concentración de glucosa intersticial, como por el riesgo de infección.

Efectos adversos

El principal efecto adverso de la insulina es la hipoglucemia. Esta es frecuente y, cuando es muy intensa, provoca lesión cerebral o muerte súbita cardíaca. En el mencionado Diabetes Control and Complications Trial, el tratamiento insulínico intensivo triplicó la incidencia de hipoglucemia grave en comparación con el abordaje convencional. El tratamiento de la hipoglucemia consiste en ingerir una bebida azucarada o un tentempié, o bien, si el paciente se encuentra inconsciente, en la administración de glucosa intravenosa o glucagón intramuscular (v. cuadro clínico, más adelante). La hipoglucemia inducida por insulina puede ir seguida de una hiperglucemia de rebote («efecto Somogyi») por liberación de hormonas contrarreguladoras (p. ej., adrenalina, glucagón y glucocorticoides). Esto puede provocar hiperglucemia antes del desayuno tras un episodio de hipoglucemia inadvertida de madrugada durante el sueño nocturno. Es importante considerar esta posibilidad para no cometer el error de aumentar la dosis nocturna de insulina (en vez de reducirla) en estos casos.

Aplicaciones clínicas de la insulina y otros fármacos hipoglucemiantes para inyección



- Los pacientes con *diabetes de tipo 1* requieren tratamiento crónico con **insulina:**
  - Un preparado de acción intermedia (p. ej., **insulina isofánica**) o un análogo de acción prolongada (p. ej., **glargina**) se suelen combinar con insulina soluble o un análogo de acción corta (p. ej., **lispro**) antes de las comidas.
- La **insulina soluble** se utiliza (por vía intravenosa) para tratar urgencias diabéticas hiperglucémicas (p. ej., *cetoacidosis diabética*).
- Aproximadamente un tercio de los pacientes con *diabetes de tipo 2* requieren el uso de **insulina** en última instancia.
- Tratamiento temporal de pacientes con diabetes de tipo 2 o con intolerancia a la glucosa durante episodios intercurrentes (p. ej., *intervenciones quirúrgicas*, *infecciones*, *infarto de miocardio*).
- Durante el embarazo, en la *diabetes gestacional* que no se controla solo con la dieta.
- Tratamiento urgente de la *hiperpotasemia:* se administra **insulina** junto con glucosa para reducir el K^+ extracelular facilitando su redistribución al interior de las células.
- La **exenatida** para diabetes de tipo 2 añadida a fármacos orales para mejorar el control y la pérdida de peso.

[7]Esto facilitaría, en teoría, la liberación variable de insulina en función de la glucemia reinante, ya que la glucosa y la insulina glucosilada compiten por los sitios de unión de la lectina.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

La alergia a la insulina humana es rara, pero puede aparecer. Se manifiesta en forma de reacciones locales o sistémicas. La resistencia insulínica secundaria a la formación de anticuerpos es infrecuente. Los aspectos teóricos de los efectos mitogénicos de los análogos de la insulina se mencionan anteriormente.

OTROS HIPOGLUCEMIANTES

Biguanidas

La **metformina** (contenida en la galega o ruda cabruna *[Galega officinalis]*, planta empleada durante siglos en medicina tradicional) es la única biguanida usada en clínica como tratamiento de la diabetes de tipo 2, para la que es fármaco de primera elección.[8]

Acciones y mecanismo

Las dianas moleculares de las biguanidas no están claras, aunque sus efectos bioquímicos son bien conocidos. Cabe citar los siguientes:

- Reducen la producción de glucosa hepática (gluconeogénesis, significativamente elevada en la diabetes de tipo 2).
- Aumentan la captación y la utilización de glucosa por parte del músculo esquelético (por lo que reducen la resistencia a la insulina).
- Disminuyen la absorción de hidratos de carbono en el intestino.
- Incrementan la oxidación de ácidos grasos.
- Disminuyen las lipoproteínas de baja y muy baja densidad (LDL y VLDL, respectivamente; v. capítulo 23).

La reducción de la gluconeogénesis es especialmente importante. El principal efecto de la metformina es la disminución de la producción de glucosa hepática inhibiendo el complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial (según la revisión de Viollet et al., 2012). La consiguiente disminución en el balance energético hepático activa la proteína cinasa activada por AMP (AMPK), enzima importante en el control metabólico (Towler y Hardie, 2007). La activación de la AMPK incrementa la expresión de un receptor nuclear que inhibe la expresión de genes importantes para la gluconeogénesis en el hígado (v. Kim et al., 2008).

La metformina presenta una semivida de unas 3 h y es excretada sin modificar por la orina.

Efectos adversos

Aunque previene la hiperglucemia, la metformina no induce hipoglucemia, por lo que los efectos adversos más frecuentes son los trastornos digestivos relacionados con la dosis (p. ej., anorexia, diarrea y náuseas), generalmente –aunque no siempre– transitorios. La acidosis láctica es un efecto tóxico poco habitual pero potencialmente mortal, por lo que la metformina no debe emplearse como tratamiento sistemático en pacientes con enfermedades renales o hepáticas, enfermedad pulmonar hipóxica o chocados. Este tipo de pacientes presentan predisposición a la acidosis láctica, debido a la reducción de la eliminación del fármaco o de la oxigenación de los tejidos. La insuficiencia cardíaca compensada no constituye una contraindicación para su utilización, y, de hecho, la metformina se asocia a una mejora del pronóstico en pacientes con diabetes e insuficiencia cardíaca. El fármaco ha de evitarse en otras situaciones que puedan predisponer a la acidosis láctica, incluidas ciertas formas de miopatía mitocondrial asociadas a la diabetes. Su uso a largo plazo puede interferir con la absorción de la vitamina B_{12}.

Aplicaciones clínicas

La metformina se emplea en el tratamiento de pacientes con diabetes de tipo 2. No estimula el apetito (más bien lo contrario; v. anteriormente) y, en consecuencia, es el fármaco de elección en la mayoría de los pacientes obesos con diabetes de tipo 2, siempre que no presenten deterioro de las funciones renal y hepática. Puede combinarse con sulfonilureas, glitazonas o insulina. Entre los posibles usos, además del tratamiento de la diabetes de tipo 2, se cuenta el tratamiento de otros síndromes asociados con resistencia a la insulina, tales como el síndrome del ovario poliquístico, la hepatopatía grasa no alcohólica, la diabetes gestacional y ciertas formas de pubertad prematura.

Sulfonilureas

Las sulfonilureas se desarrollaron tras la observación casual de que un derivado de la sulfamida (utilizado contra la fiebre tifoidea) provocaba hipoglucemia. Existen numerosas sulfonilureas. Las primeras de aplicación clínica fueron la **tolbutamida** y la **clorpropamida.** La clorpropamida presenta una duración de acción prolongada y se excreta en gran proporción con la orina. Por ello, puede provocar hipoglucemias graves, sobre todo en ancianos, en quienes la función renal disminuye de forma inevitable pero muy lenta (capítulo 29). Origina sofocos con la ingestión de alcohol debido a un efecto similar al del disulfiram (capítulo 49), y ejerce un efecto semejante al de la hormona antidiurética sobre la nefrona distal, por lo que puede provocar hiponatremia e intoxicación acuosa. Williams (1994) comentó que «a la idiosincrásica clorpropamida, consagrada por el tiempo, le ha llegado la hora de ser puesta a descansar», un sentimiento que compartimos. La tolbutamida, sin embargo, sigue siendo útil. Las denominadas sulfonilureas de segunda generación (p. ej., **glibenclamida, glipicida;** tabla 31.3) son más potentes, pero su efecto hipoglucemiante máximo no es mayor y el control de la glucemia no es mejor que con la tolbutamida. Estos fármacos contienen el grupo sulfonilurea y actúan mediante un mecanismo similar, pero las diferentes sustituciones dan lugar a diferencias farmacocinéticas y, por tanto, de duración del efecto (v. tabla 31.3).

Mecanismo de acción

Las sulfonilureas ejercen su acción principal sobre las células β (v. fig. 31.1), donde estimulan la secreción de insulina y reducen, por tanto, la glucosa plasmática. Existen receptores de alta afinidad para las sulfonilureas en los canales de K_{ATP} (capítulo 4) de la membrana plasmática de las células β, y la unión a ellos de diversas sulfonilureas estimula con potencia similar la liberación de insulina. La inhibición de la activación de los canales de K_{ATP} por estos fármacos provoca despolarización, entrada de Ca^{2+} y secreción de insulina. (Compárese esta acción con el control fisiológico de la secreción de insulina; v. fig. 31.1.)

Aspectos farmacocinéticos

Las sulfonilureas se absorben bien tras su administración oral y la mayoría de ellas alcanzan concentraciones plasmáticas máximas en 2-4 h. Su duración de acción es variable (v. tabla 31.3). Todas se unen intensamente a la albúmina plasmática y presentan interacciones con otros fármacos (p. ej., salicilatos y sulfamidas) que compiten por esos sitios de unión (v. capítulo 8). La mayoría de las sulfonilureas (o sus metabolitos activos) se excretan con la orina, por lo que su efecto es mayor y más prolongado en ancianos y en pacientes con insuficiencia renal.

La mayor parte de las sulfonilureas atraviesan la placenta y pasan con facilidad a la leche materna, por lo cual su administración está contraindicada durante el embarazo y la lactancia.

[8]La metformina tuvo un desarrollo muy lento. Fue sintetizada por primera vez en 1922, formando parte de una amplia serie de biguanidas con diferentes efectos farmacológicos, muchas de las cuales se demostraron inadecuadas para el uso clínico. Su efecto hipoglucemiante se constató de inmediato, pero fue eclipsado por el descubrimiento de la insulina. No fue aprobada por la FDA hasta 1995. Las únicas otras biguanidas empleadas sistemáticamente en clínica son los antipalúdicos antifolatos pirimetamina y proguanilo (capítulo 54).

Tabla 31.3 Hipoglucemiantes orales de tipo sulfonilurea

Fármaco	Potencia relativa[a]	Duración de acción y (semivida) en horas	Aspectos farmacocinéticos[b]	Observaciones generales
Tolbutamida	1	6-12 (4)	Se convierte en parte en el hígado en hidroxitolbutamida, débilmente activa; en parte se carboxila a un compuesto inactivo Excreción renal	Es un fármaco seguro; conlleva el menor riesgo de hipoglucemia Puede reducir la captación de yoduro por la tiroides Contraindicada en la insuficiencia hepática
Glibenclamida[c]	150	18-24 (10)	En parte se oxida en el hígado a productos moderadamente activos que se excretan con la orina; el 50% se excreta inalterado con las heces	Puede producir hipoglucemia El metabolito activo se acumula en la insuficiencia renal
Glipicida	100	16-24 (7)	Concentración plasmática máxima en 1 h En su mayor parte se metaboliza en el hígado a productos inactivos que se excretan con la orina; el 12% se excreta con las heces	Puede producir hipoglucemia Posee efecto diurético En la insuficiencia renal se acumulan solo productos inactivos

[a]En relación con tolbutamida.
[b]Todos presentan un elevado grado de unión a proteínas (90-95%).
[c]Denominada gliburida en EE. UU.

Efectos adversos

Las sulfonilureas suelen ser bien toleradas. Los efectos adversos se detallan en la tabla 31.3. El acontecimiento adverso más frecuente es la hipoglucemia, que puede ser intensa y prolongada, la incidencia es máxima con la clorpropamida de acción prolongada y la glibenclamida y mínima con la tolbutamida. Es preferible evitar el uso de sulfonilureas de acción prolongada en ancianos y en pacientes con deterioro renal, debido al riesgo de hipoglucemia. Las sulfonilureas estimulan el apetito y con frecuencia provocan aumento de peso. Esto supone un gran problema en los diabéticos obesos. Alrededor del 3% de los pacientes sufre trastornos digestivos. Pueden aparecer exantemas alérgicos y toxicidad de la médula ósea (capítulo 57) que, aunque muy raros, pueden ser graves.

Durante un infarto agudo de miocardio y varios días después del mismo, la insulina debe sustituir al tratamiento con sulfonilureas. Esto se asocia a una reducción significativa de la mortalidad a corto plazo, aunque aún no se ha determinado si se debe a un efecto beneficioso específico de la insulina, si a un efecto perjudicial de las sulfonilureas en estos pacientes, o bien ambos. Otra cuestión aún no resuelta es la posibilidad de que el tratamiento prolongado con hipoglucemiantes orales tenga efectos negativos sobre el sistema cardiovascular. Teóricamente, el bloqueo de los canales de K_{ATP} cardíacos y vasculares podría tener efectos adversos, y así, un estudio observacional registró aumento del riesgo de muerte y enfermedad cardiovascular durante un seguimiento de hasta 8 años en pacientes diabéticos de tipo 2 de nuevo diagnóstico tratados con sulfonilureas, en comparación con los tratados con metformina (Evans et al., 2006).

Interacciones farmacológicas

Diversos fármacos potencian el efecto hipoglucemiante de las sulfonilureas. Se han descrito hipoglucemias graves al utilizar junto con sulfonilureas fármacos tales como antiinflamatorios no esteroideos, warfarina, algunos uricosúricos (p. ej., **sulfinpirazona**), alcohol, inhibidores de la monoaminooxidasa, algunos antibacterianos (entre ellos las sulfamidas, el **trimetoprim** y el **cloranfenicol**) y algunos imidazoles antimicóticos. La explicación más probable de la mayoría de estas interacciones es la competición por las enzimas metabolizadoras, aunque también puede influir la interferencia en la unión a las proteínas plasmáticas o con los mecanismos de transporte que facilitan la excreción.

Entre los fármacos que *reducen* el efecto de las sulfonilureas cabe citar las dosis altas de diuréticos tiacídicos (capítulos 22 y 29) y los glucocorticoides (interacciones farmacodinámicas).

Aplicaciones clínicas

Las sulfonilureas se emplean en el tratamiento de la diabetes de tipo 2 en sus etapas iniciales; sin embargo, dado que requieren células β funcionales, no resultan útiles en la diabetes de tipo 1 o en las fases avanzadas de la de tipo 2. Pueden combinarse con la metformina o las tiazolidinedionas.

OTROS FÁRMACOS QUE ESTIMULAN LA SECRECIÓN DE INSULINA

Recientemente se han desarrollado diversos fármacos que, como las sulfonilureas, actúan bloqueando la acción del receptor de sulfonilureas sobre los canales de K_{ATP} en las células β pancreáticas, aunque carecen de grupo sulfonilurea. Entre ellos se cuentan la **repaglinida** y la **nateglinida** que, aunque son mucho menos efectivas que la mayoría de las sulfonilureas, son rápidas tanto el inicio como la desaparición de su acción, es decir, la duración de su acción es corta y disminuyendo por tanto el riesgo de hipoglucemia.[9] Estos fármacos se administran poco antes de las comidas para disminuir la elevación posprandial de glucosa sanguínea en pacientes con diabetes de tipo 2 en los que la dieta y el ejercicio no son suficientes para controlar la diabetes. Pueden inducir menos aumento de peso que las sulfonilureas convencionales. En fases avanzadas de la enfermedad se pueden combinar con metformina o tiazolidinedionas. A diferencia de la glibenclamida, estos fármacos son relativamente selectivos para los canales de K_{ATP} en las células β, en comparación con los canales de K_{ATP} del músculo liso vascular.

[9]Es irónico que estos fármacos recién introducidos y agresivamente promocionados compartan muchas de las propiedades de la tolbutamida, la más antigua, menos costosa y menos actual de las sulfonilureas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tiazolidinedionas (glitazonas): pioglitazona

Las tiazolidinedionas (o *glitazonas*) se desarrollaron tras observarse casualmente que un análogo del **clofibrato,** la **ciglitazona,** que estaba siendo estudiado por sus efectos sobre los lípidos, reducía inesperadamente la glucemia. La ciglitazona provocaba toxicidad hepática, y esta clase de fármacos (a pesar de su notable éxito comercial) se ha visto constantemente amenazada por efectos adversos (especialmente cardiovasculares), retiradas del mercado y controversias. No hay ensayos clínicos que demuestren efectos beneficiosos de estos fármacos en cuanto a mortalidad y fueron aprobados sobre la base de sus efectos estadísticamente significativos sobre la hemoglobina A_{1C} (variable subrogada del control metabólico), de significación clínica incierta. La **pioglitazona** es el único fármaco de esta clase que mantiene su uso clínico, mientras que sus antecesores, rosiglitazona y troglitazona, fueron retirados por aumentar el riesgo de ataque cardíaco y lesión hepática, respectivamente, en sendos casos célebres que supusieron un importante gasto para sus fabricantes.

Efectos

El efecto de las tiazolidinedionas sobre la glucemia es de comienzo lento y su efecto máximo no se consigue hasta después de 1-2 meses de tratamiento. Actúan aumentando la eficacia de la insulina endógena, reduciendo la síntesis hepática de glucosa e incrementando la captación de glucosa en el músculo.

Disminuyen en alrededor de un 30% la cantidad de insulina exógena necesaria para mantener un determinado nivel de glucemia. La reducción de la glucemia suele acompañarse de disminuciones de insulina y ácidos grasos libres. Los triglicéridos descienden, mientras que las LDL y las lipoproteínas de alta densidad (HDL) permanecen igual o aumentan ligeramente. Disminuye la proporción de partículas LDL pequeñas densas (consideradas las más aterógenas, capítulo 23). Es frecuente un aumento de peso de 1-4 kg, que generalmente se estabiliza en 6-12 meses. Este incremento es en parte atribuible a una retención de líquidos, ya que se produce un aumento del volumen plasmático de hasta 500 ml, con disminución correspondiente de la concentración de hemoglobina a causa de la hemodilución; se produce también un aumento del líquido extravascular y de los depósitos de tejido adiposo subcutáneo (y no visceral).

Mecanismo de acción

Las tiazolidinedionas se unen a un receptor nuclear denominado *receptor activado por el proliferador de peroxisomas* γ (PPARγ), que forma un complejo con el receptor X de retinoides (RXR; v. capítulo 3).[10] El PPARγ está presente sobre todo en el tejido adiposo, aunque también aparece en músculo e hígado. Interviene en la diferenciación de los adipocitos (lo que está implicado en el efecto no deseado de aumento de peso), incrementa la lipogénesis y estimula la captación de ácidos grasos y glucosa. Igualmente, favorece la reabsorción sensible a amilorida del ión sodio en los conductos colectores renales, lo que explica el efecto secundario de retención de líquidos (Guan et al., 2005). Entre los agonistas endógenos del PPARγ figuran los ácidos grasos insaturados y varios de sus derivados, como la prostaglandina J_2. Las tiazolidinedionas son agonistas exógenos. Modifican el complejo PPARγ-RXR de modo que se fija al ADN y estimula la transcripción de diversos genes, cuyos productos son importantes en la transmisión de la señal de insulina: lipoproteína lipasa, proteína transportadora de ácidos grasos, proteína fijadora de ácidos grasos de los adipocitos, Glut-4, fosfoenolpiruvato carboxicinasa, enzima málica y otros. Sigue siendo un cierto misterio el hecho de que la homeostasis de la glucosa sea tan sensible a fármacos que se unen a receptores presentes principalmente en las células adiposas; se ha propuesto que una explicación podría ser el reajuste del ciclo de glucosa-ácidos grasos (Randle) como consecuencia de la disminución de los ácidos grasos libres circulantes.

Aspectos farmacocinéticos

La pioglitazona se absorbe con rapidez y casi por completo, y alcanza la concentración plasmática máxima en menos de 2 h. Se fija intensamente (>99%) a las proteínas plasmáticas, sufre metabolismo hepático y presenta una semivida de eliminación corta (<7 h) para el fármaco original, aunque considerablemente mayor (hasta 24 h) para sus metabolitos. La pioglitazona es metabolizada, fundamentalmente, por una isoenzima de la CYP2C y por la CYP3A4, que generan metabolitos activos que son eliminados sobre todo por la bilis.

Efectos adversos

Los informes de disfunción hepática causada por la pioglitazona han sido escasos. Se recomienda practicar con regularidad pruebas de función hepática, antes del tratamiento y periódicamente después, en especial si síntomas como orina oscura apuntan a una posible afectación hepática. Los efectos adversos más comunes de la pioglitazona son el aumento de peso y la retención de líquidos. Esta merece especial consideración, ya que puede precipitar o empeorar una insuficiencia cardíaca, que constituye una contraindicación. Además del mayor riesgo cardiovascular, tanto estudios observacionales como metaanálisis de ensayos controlados aleatorizados (Loke et al., 2009) han constatado un incremento del riesgo (aproximadamente doble) de fracturas con su uso crónico. Su uso se ha asociado con un pequeño incremento del riesgo de cáncer vesical. Se han descrito también síntomas inespecíficos como cefaleas, astenia y trastornos digestivos. La pioglitazona está contraindicada en mujeres embarazadas o lactantes y en niños. Es teóricamente posible que estos fármacos logren hacer reaparecer la ovulación en mujeres que no ovulan a causa de una insulinorresistencia (p. ej., por síndrome de ovario poliquístico).

Aplicaciones clínicas

La pioglitazona es aditiva con respecto a otros hipoglucemiantes orales en términos de efectos sobre la glucemia: se ha comercializado, así, una preparación en comprimidos combinada con metformina. Puede ralentizar la progresión desde tolerancia a la glucosa alterada hasta diabetes, y reducir la necesidad de insulina exógena en diabéticos de tipo 2. La combinación con la insulina aumenta en ocasiones el riesgo de cardiopatía.

Inhibidores de la α-glucosidasa

La **acarbosa,** un inhibidor de la α-glucosidasa intestinal, se emplea en diabéticos de tipo 2 insuficientemente controlados con la dieta, con o sin otros fármacos. Retrasa la absorción de los hidratos de carbono y, por tanto, reduce el incremento posprandial de la glucemia. Los efectos adversos más frecuentes tienen que ver con su efecto principal y consisten en flatulencia, deposiciones blandas o diarrea y dolor e hinchazón abdominal. Al igual que la metformina, resulta especialmente útil en los diabéticos de tipo 2 obesos, y se puede administrar de manera simultánea con este fármaco.

Miméticos de las incretinas y fármacos relacionados

La **exenatida** es una versión sintética de la *exendina 4,* un péptido encontrado en la saliva del monstruo de Gila (un lagarto en el que esta sustancia se desarrolló presumiblemente como medio evolutivo para incapacitar a sus presas induciendo en ellas hipoglucemia).

[10]Recuérdese que los fibratos (con los que están relacionadas estructuralmente las tiazolidinedionas) se unen al PPARα (v. capítulo 23).

La exenatida simula el efecto del GLP-1 (v. anteriormente), aunque su acción es más prolongada. La **liraglutida** es un agonista del GLP-1 inyectable alternativo. Estos fármacos reducen la glucosa en sangre tras la ingesta por aumento de la secreción de insulina, inhibiendo la secreción de glucagón y ralentizando el vaciamiento gástrico (v. anteriormente). Disminuyen la ingesta de alimentos (induciendo un efecto de saciedad; v. capítulo 32) y se asocian a una leve pérdida de peso. Asimismo, aminoran la acumulación de grasa en el hígado.

La exenatida no se absorbe en el intestino y se administra por vía subcutánea. Es mucho más estable que el GLP-1 y se administra dos veces al día, antes de la primera y la última comidas diarias. Se dispone de una preparación de liberación modificada para una única administración semanal, utilizada en combinación con metformina y una sulfonilurea en pacientes obesos mal controlados. Puede producir hipoglucemia y una serie de efectos gastrointestinales. La pancreatitis es un problema asociado, infrecuente, pero potencialmente grave.

La exenatida o la liraglutida se emplean en pacientes con diabetes de tipo 2 en combinación con otros fármacos (metformina con o sin una sulfonilurea, pioglitazona, insulina). Se recomiendan en pacientes obesos en los que ha fracasado el tratamiento dual y su continuación está indicada solo si producen una disminución de la hemoglobina A_{1C} ≥1% tras 6 meses, con una pérdida de peso de al menos el 3%. Como ocurre con las glitazonas, se carece de datos respecto a su eficacia cardiovascular o a sus efectos sobre la mortalidad, por lo que la relación riesgo-beneficio está abierta a debate (una conocida reseña al respecto fue publicada por Cohen, 2013).

Gliptinas

Las gliptinas (p. ej., **sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina** y **linagliptina**) son fármacos sintéticos que inhiben competitivamente la dipeptidilpeptidasa 4 (DPP-4) y, en consecuencia, disminuyen la glucemia, potenciando las incretinas endógenas (GLP-1 y GIP; v. anteriormente) que estimulan la secreción de insulina. No inducen pérdida ni ganancia de peso.

Se absorben en el intestino y se administran una vez al día (dos en el caso de la vildagliptina) por vía oral. Se eliminan parcialmente por excreción renal y son también metabolizadas por las enzimas CYP hepáticas. Suelen ser bien toleradas, con un amplio perfil de efectos adversos digestivos; hepatopatía esporádica, empeoramiento de la insuficiencia cardíaca y pancreatitis (incidencia del 0,1-1%) son efectos menos frecuentes, pero potencialmente graves. También pueden actuar como promotores tumorales (v. capítulo 57). Las gliptinas se utilizan en la diabetes de tipo 2 junto con otros hipoglucemiantes (v. cuadro clínico sobre aplicaciones de los hipoglucemiantes orales, más adelante).

NUEVOS POSIBLES ANTIDIABÉTICOS

Se están investigando varios fármacos, tales como antagonistas adrenérgicos α_2, inhibidores de la oxidación de ácidos grasos y activadores de la glucocinasa. La lipólisis está controlada en los adipocitos por receptores adrenérgicos del subtipo β_3 (v. capítulo 14). Se está investigando la posibilidad de utilizar agonistas selectivos β_3, actualmente en desarrollo, para tratar a los pacientes obesos con diabetes de tipo 2 (v. capítulo 32).

Fármacos utilizados en la diabetes mellitus

Insulina y otros fármacos inyectables

- La **insulina** humana se elabora mediante tecnología de ADN recombinante. Habitualmente se administra por vía subcutánea (y en infusión intravenosa en urgencias).
- Existen distintas formulaciones de **insulina** que difieren en su duración de acción:
  - **Insulina soluble** de acción rápida y breve: efecto máximo tras una dosis subcutánea a las 2-4 h y duración de 6-8 h; puede administrarse por vía intravenosa.
  - Insulina de acción intermedia (p. ej., la **insulina isofánica** se puede mezclar con insulina soluble).
  - Formas de acción prolongada (p. ej., **insulina cinc en suspensión**).
- El principal efecto adverso es la hipoglucemia.
- La modificación de la secuencia de aminoácidos (análogos de la insulina como **lispro** y **glargina**) puede cambiar de forma útil la farmacocinética de la **insulina.**
- Las **insulinas** se emplean para todos los pacientes con diabetes de tipo 1 y para aproximadamente un tercio de los afectados por diabetes de tipo 2.
- La **exenatida** y la **liraglutida** son agonistas del GLP-1 inyectables empleadas como tratamiento adicional de ciertos pacientes con diabetes de tipo 2 inadecuadamente controlados. A diferencia de la **insulina,** inducen pérdida de peso.

Hipoglucemiantes orales

- Se emplean en la diabetes de tipo 2.
- Biguanidas (p. ej., **metformina**):
  - Poseen acciones periféricas complejas en presencia de insulina residual, al aumentar la captación de glucosa por el músculo estriado e inhibir la síntesis hepática de glucosa y la absorción intestinal de glucosa.
  - Producen anorexia y ayudan a perder peso.
  - Pueden combinarse con sulfonilureas.
- Sulfonilureas y otros fármacos que estimulan la secreción de insulina (p. ej., **tolbutamida, glibenclamida, nateglinida**):
  - Pueden producir hipoglucemia (que estimula el apetito y facilita el aumento de peso).
  - Solo son eficaces si las células β son funcionales.
  - Bloquean los canales de potasio sensibles a ATP en las células β.
  - Se toleran bien, aunque inducen un aumento de peso y se asocian con más enfermedades cardiovasculares que la **metformina.**
- Las tiazolidinedionas se han relacionado con toxicidad hepática y cardíaca grave. La **pioglitazona** es la única que aún se comercializa. Las tiazolidinedionas:
  - Aumentan la sensibilidad a la insulina y reducen la glucemia en la diabetes de tipo 2.
  - Pueden producir aumento de peso y edemas.
  - Aumentan las fracturas osteoporóticas.
  - Son agonistas del receptor activado por el proliferador de peroxisomas γ (un receptor nuclear).
- Gliptinas (p. ej., **sitagliptina**):
  - Potencian las incretinas endógenas por bloqueo de la DPP-4.
  - Se añaden a otros fármacos activos orales para mejorar el control de pacientes con diabetes de tipo 2.
  - Son neutras en lo que respecta al peso; suelen ser bien toleradas, aunque la pancreatitis es un posible problema.
- Un inhibidor de α-glucosidasa, **acarbosa:**
  - Reduce la absorción de hidratos de carbono.
  - Provoca flatulencia y diarrea.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Aplicaciones clínicas de los hipoglucemiantes orales



- *Diabetes mellitus de tipo 2*, para reducir los síntomas de hiperglucemia (p. ej., sed, diuresis excesiva). El control «estricto» de la glucemia solo ejerce un pequeño efecto sobre las complicaciones vasculares en estos pacientes.
- La **metformina** es el fármaco preferido especialmente en los pacientes obesos, salvo que esté contraindicada por la presencia de factores que predispongan a la acidosis láctica (insuficiencia renal o hepática, insuficiencia cardíaca descompensada, hipoxemia).
- La **acarbosa** (inhibidor de α-glucosidasa) reduce la absorción de los hidratos de carbono; produce flatulencia y diarrea.
- Los fármacos que actúan sobre el receptor de sulfonilureas (p. ej., **tolbutamida, glibenclamida**) son bien tolerados, pero suelen favorecer la ganancia de peso. Se asocian a mayor riesgo vascular que la **metformina.**
- La **pioglitazona** mejora el control (reduce la hemoglobina A_{1C}), pero produce aumento de peso, causa retención de líquidos e incrementa el riesgo de fracturas. Los agonistas del GLP-1 (**exenatida** o **liraglutida**) se inyectan una vez al día o una vez a la semana **(exenatida de liberación prolongada)** en pacientes obesos mal controlados con dos hipoglucemiantes.
- Los inhibidores de DPP4 (gliptinas, p. ej., **sitagliptina**) mejoran el control, se toleran bien y son neutros en cuanto al peso, aunque se carece de experiencia a largo plazo con ellos y de valoraciones de resultados. La pancreatitis puede ser un problema.

BIBLIOGRAFÍA Y LECTURAS RECOMENDADAS

Bibliografía

American Diabetes Association, 1993. Implications of the diabetes control and complications trial. Diabetes 42, 1555-1558. (*Landmark clinical trial*)

Cohen, D., 2013. Has pancreatic damage from GLP-1 based diabetes drugs been underplayed? Br. Med. J. 346, 16-21. (*Excellent journalistic account of current safety concerns*)

Evans, J.M.M., Ogston, S.A., Emslie-Smith, A., Morris, A.D., 2006. Risk of mortality and adverse cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a comparison of patients treated with sulfonylureas and metformin. Diabetologia 49, 930-936. *(Observational cohort study in 5700 newly treated type 2 patients, 1000 deaths in up to 8 years follow-up. Sulfonylurea use was associated with increased risk of death and of cardiovascular disease. Not proof but pretty suggestive!)*

Holman, R.R., Sanjoy, K.P., Bethel, M.A., et al.,2008. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N. Engl. J. Med. 359, 1577-1589.

Kim, Y.D., Park, K.G., Lee, Y.S., et al.,2008. Metformin inhibits hepatic gluconeogenesis through AMP-activated protein kinase-dependent regulation of the orphan nuclear receptor SHP. Diabetes 57, 306-314.

Loke, Y.K., Singh, S., Furberg, C.D., et al.,2009. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. CMAJ 180, 32-39. (*Long-term thiazolidinedione use doubles the risk of fractures among women with type 2 diabetes, without a significant increase in risk of fractures among men with type 2 diabetes*)

Towler, M.C., Hardie, D.G., 2007. AMP-activated protein kinase in metabolic control and insulin signaling. Circ. Res. 100, 328-341.

Viollet, B., Guigas, B., Garcia, N.S., Leclerc, J., Foretz, M., Andreelli, F., 2012. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. Clin. Sci. 122, 253-270. (*Reviews mechanisms as a setting for novel therapeutic uses, for example in non-alcoholic fatty liver disease*)

Williams, G., 1994. Management of non-insulin dependent diabetes mellitus. Lancet 343, 95-100.

Yu, D.M.T., Yao, T.-W., Chowdhary, S., 2010. The dipeptidyl peptidase IV family in cancer and cell biology. FEBS J. 277, 1126-1144. (*Discusses current understanding of this unique family of enzymes*)

Lecturas recomendadas

Aspectos fisiológicos y fisiopatológicos

Lee, Y.H., White, M.F., 2004. Insulin receptor substrate proteins and diabetes. Arch. Pharm. Res. 27, 361-370. *(Reviews the discovery of IRS proteins and their role linking cell surface receptors to intracellular signalling cascades. 'Understanding the regulation and signaling by IRS1 and IRS2 in cell growth, metabolism and survival will reveal new strategies to prevent or cure diabetes and other metabolic diseases')*

Withers, D.J., Gutierrez, J.S., Towery, H., et al.,1998. Disruption of IRS-2 causes type 2 diabetes in mice. Nature 391, 900-904. *(Dysfunction of IRS-2 may 'contribute to the pathophysiology of human type 2 diabetes'; see also accompanying commentary by Avruch, J., A signal for β-cell failure, pp. 846–847)*

Zimmet, P., Alberti, K.G.M.M., Shaw, J., 2001. Global and societal implications of the diabetes epidemic. Nature 414, 782-787. *(Changes in human behaviour have resulted in a dramatic increase in type 2 diabetes worldwide)*

Insulinas

Owens, D.R., Zinman, B., Bolli, G.B., 2001. Insulins today and beyond. Lancet 358, 739-746. *(Reviews the physiology of glucose homeostasis, genetically engineered 'designer' insulins and developments in insulin delivery and glucose sensing)*

Fármacos hipoglucemiantes orales

Gale, E.A.M., 2001. Lessons from the glitazones: a story of drug development. Lancet 357, 1870-1875. *(Fighting stuff: 'Troglitazone was voluntarily withdrawn in Europe, but went on to generate sales of over $2 billion in the USA and caused 90 cases of liver failure before being withdrawn. Rosiglitazone and pioglitazone reached the USA for use alone or in combination with other drugs whereas in Europe the same dossiers were used to apply for a limited licence as second-line agents. How should we use them? How did they achieve blockbuster status without any clear evidence of advantage over existing therapy?')*

Guan, Y., Hao, C., Cha, D.R., et al.,2005. Thiazolidinediones expand body fluid volume through PPARγ stimulation of ENaC-mediated renal salt absorption. Nat. Med. 11, 861-865. *(Mechanism of fluid retention caused by thiazolidinediones and suggestion that amiloride may provide a specific therapy for this. Human studies will no doubt follow … See also News and Views article in the same issue: TZDs and diabetes: testing the waters, by A.F. Semenkovich, pp. 822–824)*

Otros fármacos frente a la diabetes y aspectos terapéuticos

Brenner, B.M., Cooper, M.E., de Zeeuw, D., et al., 2001. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N. Engl. J. Med. 345, 861-869. (*Significant renal benefits from the AT_1 antagonist; see also two adjacent articles: Lewis, E.J., et al., 851–860, and Parving, H.-H., et al., pp. 870–878, and an editorial on prevention of renal disease caused by type 2 diabetes by Hostetter, T.H., pp. 910–911*)

Farmer, K.L., Li, C.-Y., Dobrowsky, R.T., 2012. Diabetic neuropathy: should a chaperone accompany our therapeutic approach? Pharmacol. Rev. 64, 880-900. (*Currently no satisfactory therapy*)

Younk, L.M., Mikeladze, M., Davis, S.N., 2011. Pramlintide and the treatment of diabetes: a review of the data since its introduction. Expert Opin. Pharmacother. 12, 1439-1451. (*'Pramlintide significantly reduces hemoglobin A(1c) and body weight in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. Newer research is focusing on weight loss effects of pramlintide and pramlintide plus metreleptin in nondiabetic obese individuals'*)

32 Obesidad

RESUMEN

La obesidad es un problema sanitario creciente en todo el mundo y está alcanzando proporciones epidémicas. Este trastorno no se restringe a los habitantes de los países ricos, a la población adulta ni a ningún estrato socioeconómico. La grasa corporal representa energía almacenada y la obesidad aparece cuando se alteran o se superan los mecanismos homeostáticos que regulan el equilibrio energético. En este capítulo se estudia en primer lugar la regulación endógena del apetito y la masa corporal y posteriormente se abordan las principales implicaciones sanitarias de la obesidad y su fisiopatología. Para concluir, se analizan los fármacos aprobados para el tratamiento de la obesidad y se considera el futuro del tratamiento farmacológico de esta entidad.

INTRODUCCIÓN

La supervivencia exige un aporte continuo de energía para mantener la homeostasis aunque la disponibilidad de alimento sea intermitente. La evolución ha creado un mecanismo de almacenamiento para la energía excedente adquirida al consumir alimentos; consiste en acumularla en el tejido adiposo en forma de triglicéridos, de modo que dicha energía pueda ser movilizada cuando el alimento sea escaso. Este mecanismo, controlado por los denominados genes ahorrativos, resultó una clara ventaja para nuestros antepasados cazadores-recolectores. Sin embargo, en muchas sociedades la combinación de un estilo de vida sedentario, la predisposición genética, las influencias culturales y el acceso ilimitado a alimentos ricos en calorías ha dado lugar a una epidemia global de obesidad, o «globesidad», como se denomina en ocasiones. La obesidad es uno de los componentes de un conjunto de trastornos descritos en otros capítulos, que a menudo coexisten en una misma persona y que comprenden lo que hoy se conoce como «síndrome metabólico», un problema de salud pública en expansión.

DEFINICIÓN DE OBESIDAD

Se puede definir la «obesidad» como una enfermedad en la que la salud (y, por consiguiente, la esperanza de vida) se ven afectadas negativamente por el exceso de grasa corporal.[1] ¿En qué momento se convierte un individuo en «obeso»? El elemento de referencia genéricamente aceptado es el índice de masa corporal (IMC). El IMC es peso/altura^2, expresando el peso en kilogramos y la altura en metros. A pesar de que no es un parámetro perfecto (p. ej., no permite distinguir la masa corporal grasa de la magra), el IMC presenta normalmente una correlación buena con otras determinaciones de la grasa corporal y se utiliza con profusión como índice de referencia. Aunque resulta problemático determinar cuál es un peso «saludable» para una población en particular, la Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica a los adultos con un IMC ≥25 como con sobrepeso, y a los que tienen un IMC ≥30, como obesos. La obesidad infantil es más difícil de evaluar.

Dado que el IMC depende del equilibrio energético global, otra definición operativa de la obesidad sería: trastorno multifactorial del equilibrio de la energía en el que el aporte de calorías a largo plazo ha superado al gasto energético.

LA OBESIDAD COMO UN PROBLEMA DE SALUD

La obesidad es un problema de salud global creciente y muy costoso. En 2008, la OMS estimaba que había más de 1.400 millones de adultos con sobrepeso, en torno a la mitad de los cuales –más del 10% de la población mundial– eran obesos, aplicando los criterios antes mencionados. Los niveles de obesidad por países varían sustancialmente, son inferiores al 5% en China, Japón y ciertas regiones de África, y alcanzan el porcentaje récord del 75% en ciertas zonas de Samoa. En EE. UU. y Europa (entre otros), las tasas de obesidad en adultos se han triplicado desde 1980, y se registran niveles del 35,9% en EE. UU. (datos de 2010; Xia y Grant, 2013) y de alrededor del 25% en otros países industrializados (Padwal et al., 2003). La enfermedad no se limita a los adultos: se estima que unos 40 millones de niños menores de 5 años padecen sobrepeso (datos de 2011). En EE. UU., el número de niños con sobrepeso se ha duplicado, y el de adolescentes se ha triplicado desde 1980. Paradójicamente, en muchos países en desarrollo, la obesidad coexiste con la desnutrición. Todas las clases sociales se ven afectadas. En los países más pobres, la obesidad prevalece en las clases socioeconómicas altas, mientras que en el mundo occidental suele suceder lo contrario.

En conjunto, en el mundo muere más gente por consecuencias del sobrepeso y la obesidad que por las del bajo peso. La carga económica que supone para el sistema sanitario es ingente. El coste del tratamiento de la obesidad en EE. UU. fue de 198.000 millones de dólares solo en 2010 (Xia y Grant, 2013).

▼ Aunque la obesidad por sí misma rara vez es mortal, a menudo coexiste con trastornos metabólicos y de otro tipo (particularmente hipertensión, hipercolesterolemia y diabetes de tipo 2), conformando el ya citado *síndrome metabólico*. Ello conlleva alto riesgo de alteraciones cardiovasculares, accidentes cerebrovasculares, cánceres (sobre todo dependientes de hormonas), trastornos digestivos y artrosis. Un experto en temas sanitarios (Kopelman, 2000) puntualizó en su momento que la obesidad «está comenzando a reemplazar a la desnutrición y las enfermedades infecciosas como principal contribuyente al deterioro de la salud». Además, los obesos son cada vez más estigmatizados socialmente, lo que induce en ellos sensación de aislamiento psicológico.

El riesgo de desarrollar diabetes de tipo 2 (que aglutina el 85% de los casos de la enfermedad) aumenta en paralelo al incremento del IMC. La OMS indica que el 90% de las personas a las que se les asigna este diagnóstico son obesos. En un estudio de la enfermedad en mujeres, el riesgo de desarrollarla se correlacionaba fuertemente con el IMC, quintuplicándose con un IMC de 25 kg/m^2 y multiplicándose por 93 con un IMC de 35 kg/m^2 o más (Colditz et al., 1995). La enfermedad cardiovascular también es más común en obesos, y el incremento del tejido adiposo torácico y abdominal reduce el volumen pulmonar y dificulta la respiración. Las personas obesas están expuestas, asimismo, a mayor riesgo de cánceres de colon, mama, próstata, vesícula biliar, ovario y útero. Otros trastornos asociados al exceso de peso son la artrosis, la hiperuricemia y el hipogonadismo masculino. La obesidad «mórbida» (IMC ≥ 40 kg/m^2) se correlaciona con un incremento de 12 veces en la mortalidad del grupo de edad comprendido entre 25 y 35 años, en comparación con el mismo grupo con IMC de 20-25 kg/m^2.

[1] «Las personas que son muy gordas de forma natural tienen riesgo de morir antes que los delgados», observó Hipócrates.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

MECANISMOS HOMEOSTÁTICOS QUE CONTROLAN EL EQUILIBRIO ENERGÉTICO

Un concepto común, favorecido de manera implícita por autores de muchos libros, así como en la lucrativa industria de las dietas, es que la obesidad representa simplemente una consecuencia de una dieta inadecuada o de un consumo excesivo de alimentos (hiperfagia). En realidad, no obstante, la solución es más compleja. El control de la dieta en sí mismo no suele constituir una solución idónea a largo plazo. La tasa de incumplimiento de las dietas es elevada (probablemente del 90%), por lo que la mayor parte de los que las practican acaban por recuperar el peso inicial. Ello parece indicar la participación de un sistema de homeostasis intrínseco que pugna por mantener un determinado patrón de peso. Por lo general, se trata de un mecanismo muy preciso, y se ha calculado que puede regular el equilibrio energético hasta un 0,17% por década (Weigle, 1994), logro notable considerando las variaciones diarias de la ingesta calórica.

Expuestas a unas mismas opciones dietéticas, algunas personas se convierten en obesas mientras que otras no lo hacen. Los estudios sobre la obesidad en gemelos monocigóticos y dicigóticos han identificado una importante influencia genética que predispone a la enfermedad, y los trabajos que han analizado mutaciones muy infrecuentes en ratones (y, más recientemente, en el ser humano) han permitido descubrir y determinar las vías neuroendocrinas que acoplan la ingestión de alimentos con el gasto energético. Esto, a su vez, ha dado lugar a la noción de que los trastornos de estos sistemas de control son en buena medida responsables del inicio y el mantenimiento de la obesidad.

FUNCIÓN DE LAS HORMONAS INTESTINALES Y DE OTROS TIPOS EN LA REGULACIÓN DEL PESO CORPORAL

A comienzos del siglo XX se observó que los pacientes con lesiones hipotalámicas presentaban un aumento de peso. En los años cuarenta se demostró que las lesiones discretas en el hipotálamo de roedores hacían que se transformaran en animales obesos o mostraran una conducta alimentaria poco habitual. Basándose en experimentos con ratas, ya en 1953, Kennedy propuso que una hormona liberada por el tejido adiposo actuaba sobre el hipotálamo para regular la grasa corporal y la ingesta de alimentos. Estos hallazgos iniciales prepararon el terreno para otros descubrimientos posteriores en este campo.

También se observó que los ratones pueden convertirse en obesos como consecuencia de mutaciones en ciertos genes. Se han identificado, al menos, cinco de ellos: como el *ob* (obesidad), *Tub* (*tubby,* rechoncho), *Fat* y *Db* (diabetes). Los ratones homocigóticos para formas mutadas de estos genes –ratones *Ob/Ob* y *Db/Db*– ingieren una cantidad excesiva de alimentos y presentan un gasto energético bajo, engordan notablemente y muestran numerosas metabolopatías y otras anomalías. El aumento de peso en un ratón *Ob/Ob* se suprime al conectar su sistema circulatorio con el de un ratón normal, lo que implica que la obesidad se debe a la ausencia de un factor presente en la sangre.

En el año 1994 tuvo lugar un adelanto conceptual trascendente cuando Friedman et al. (v. Zhang et al., 1994) lograron clonar el gen *ob* e identificaron la proteína que codifica: la leptina.[2] Cuando se administró leptina recombinante por vía sistémica a ratones *Ob/Ob,* se reducía de manera notable la ingesta de alimentos y el peso corporal. Esta molécula ejercía un efecto similar al ser inyectada directamente en el ventrículo lateral o en el tercer ventrículo, lo que permite deducir que actúa en regiones cerebrales que controlan la ingesta de alimentos y el equilibrio energético. La leptina recombinante desarrolla unas acciones similares en el ser humano (fig. 32.1).

El ARNm de la leptina se expresa en los adipocitos; los glucocorticoides, la insulina y los estrógenos estimulan su síntesis, mientras que los agonistas de los receptores adrenérgicos β la reducen. En personas normales, la liberación de leptina es pulsátil y depende de los depósitos de grasa y del IMC. La insulina (capítulo 31) funciona de manera similar.

En la actualidad se sabe que, además de la insulina y la leptina, otros mediadores, de origen predominantemente digestivo e hipotalámico, desempeñan un papel destacado en la determinación de la ingesta de alimentos, la cantidad de comida y la sensación de plenitud («saciedad»).[3] Las hormonas peptídicas secretadas por las células de la pared del intestino delgado en respuesta a la llegada de alimento (v. capítulo 30) son importantes en lo que respecta a esta conexión. En la tabla 32.1 y la figura 32.2 se resumen las principales características de estos mediadores.

La mayor parte de tales factores son liberados durante la comida o inmediatamente antes y, en su mayoría, son de naturaleza inhibidora, por lo que generan saciedad o saciación. Dos excepciones son la hormona gástrica grelina, que promueve la sensación de hambre, y la propia leptina, que es controlada por la cantidad de tejido adiposo y que, en consecuencia, se implica en mayor medida en el control a largo plazo del estado energético del individuo. Los principales objetivos de estas hormonas son los receptores presentes en las fibras aferentes vagales y en el hipotálamo (o en cualquier otra localización del sistema nervioso central [SNC]) En dichas localizaciones modulan la liberación de otros neurotransmisores que intervienen en el ajuste fino de la conducta alimentaria, el gasto de energía y el peso corporal. Otro proceso mediado por estas hormonas peptídicas es la liberación de insulina por las *incretinas* (v. capítulo 31), que incluyen el péptido similar al glucagón de tipo 1 (GLP-1) y el péptido inhibidor gástrico (GIP).

CIRCUITOS NEUROLÓGICOS QUE CONTROLAN EL PESO CORPORAL Y LA CONDUCTA ALIMENTARIA

CONTROL DE LA INGESTA DE ALIMENTOS

El modo en el que el conjunto de las señales hormonales se produce y se integra con otras informaciones viscerosensitivas, gustativas y olfativas en el SNC es complejo. Numerosas localizaciones se ven implicadas en diferentes aspectos del proceso, en el que intervienen unas 50 hormonas y neurotransmisores. La explicación que aquí incluimos es, pues, una referencia simplificada. Para obtener una información más completa al respecto debe consultarse el apartado «Bibliografía y lecturas recomendadas».

Como se predijo en los primeros estudios sobre el tema, el hipotálamo es el principal centro cerebral que regula el apetito, la conducta alimentaria y el estado energético, si bien otras partes del cerebro, como el núcleo *accumbens* (NAc), la amígdala y, en especial, el núcleo del tracto solitario (NTS) en el bulbo raquídeo, son también esenciales. En el hipotálamo, el núcleo arqueado (ARC), situado en el suelo del tercer ventrículo, es una localización clave. Recibe señales aferentes que se originan en el tubo digestivo y contiene receptores de leptina y de otras hormonas significativas. También presenta extensas conexiones recíprocas con diversas partes del hipotálamo implicadas en el control del estado energético, en particular con el núcleo paraventricular y con el hipotálamo

[2]El término deriva del griego *leptos,* que significa delgado.

[3]La terminología en este caso puede resultar confusa. El término «hambre» hace referencia obviamente al deseo de comer, «saciación» es la sensación de que se ha comido lo suficiente. El término «saciedad» hace referencia a la sensación de que tras una comida no es necesario tomar más alimento.

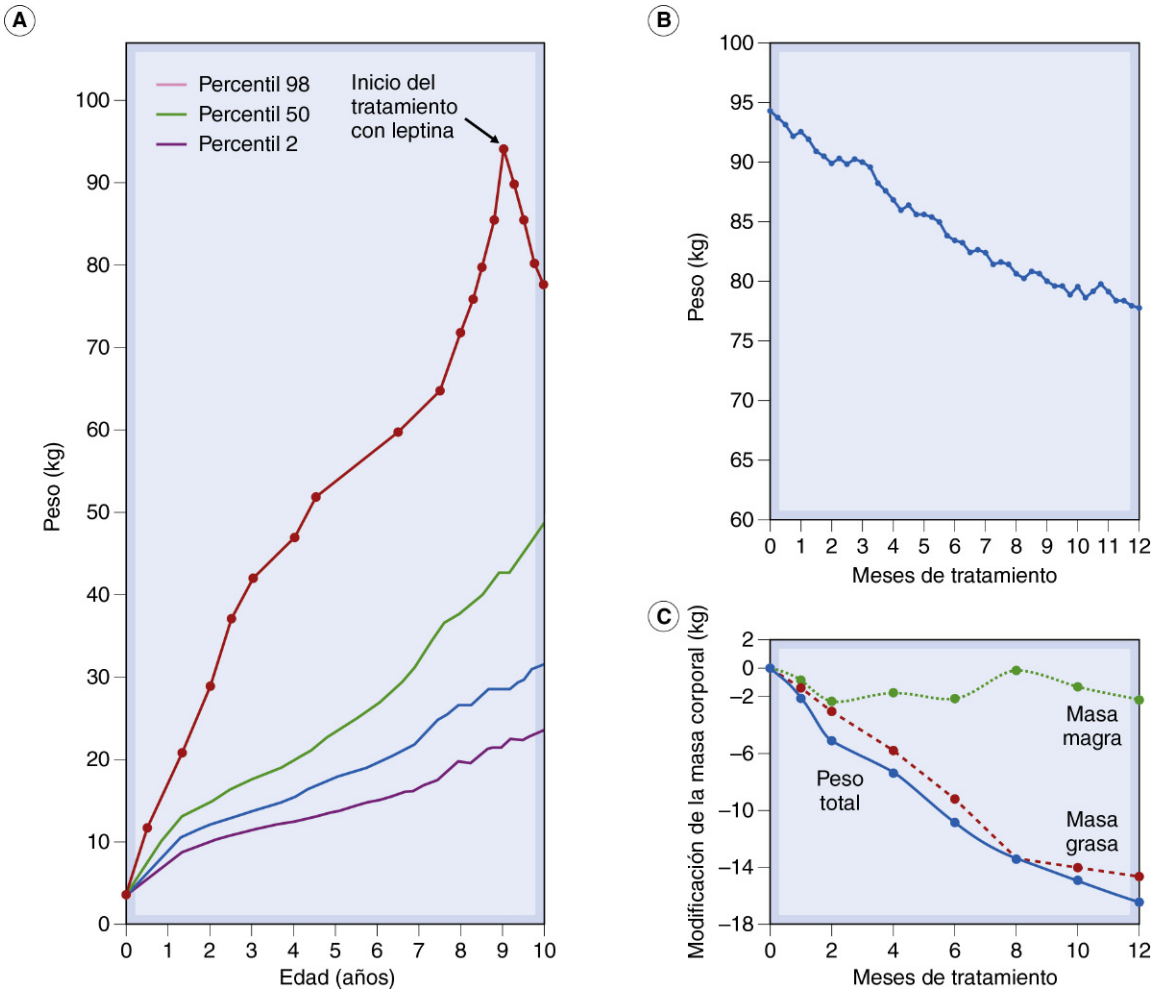


Fig. 32.1 Efecto de la leptina recombinante en el peso corporal de una niña de 9 años con obesidad grave y deficiencia de leptina endógena debida a una mutación del marco de lectura del gen de la leptina. A pesar de su peso normal al nacer, la niña comenzó a engordar a los 4 meses y pedía constantemente alimentos. Antes del tratamiento, la niña pesaba 94,4 kg. Comenzó a perder peso tras 2 semanas de tratamiento y su patrón de ingestión alimentaria se normalizó. Perdió 15,6 kg de grasa corporal después de 1 año de tratamiento. *(Datos y figuras adaptados de Farooqi et al. 1999.)*

Tabla 32.1 Algunas hormonas periféricas que regulan la conducta alimentaria

Hormona	Fuente	Estímulo de liberación	Diana	Efecto
CCK	Tubo digestivo	Durante la ingesta de alimento o inmediatamente antes	Vías aferentes vagales	Limita la cantidad de la ingesta
Amilina, insulina, glucagón	Páncreas	Durante la ingesta de alimento o inmediatamente antes	Vías aferentes vagales	Limita la cantidad de la ingesta
PYY_{3-36}	Íleon, colon	Después de la ingesta de alimento	Tronco del encéfalo, hipotálamo	Pospone la necesidad de la siguiente comida
GLP-1	Estómago	Después de la ingesta de alimento	Tronco del encéfalo, hipotálamo	Pospone la necesidad de la siguiente comida
Oxintomodulina	Estómago	Después de la ingesta de alimento	Tronco del encéfalo, hipotálamo	Pospone la necesidad de la siguiente comida
Leptina	Tejido adiposo	*Estado* de adiposidad	Tronco del encéfalo, núcleo arqueado	Regulación a largo plazo de la ingesta de alimento
Grelina	Estómago	Hambre, ingesta de alimento	Vago, hipotálamo	Aumenta la ingesta total de alimento incrementando la cantidad y el número de ingestas

CCK, colecistocinina; GLP-1, péptido similar a glucagón 1; PYY_{3-36}, péptido YY.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

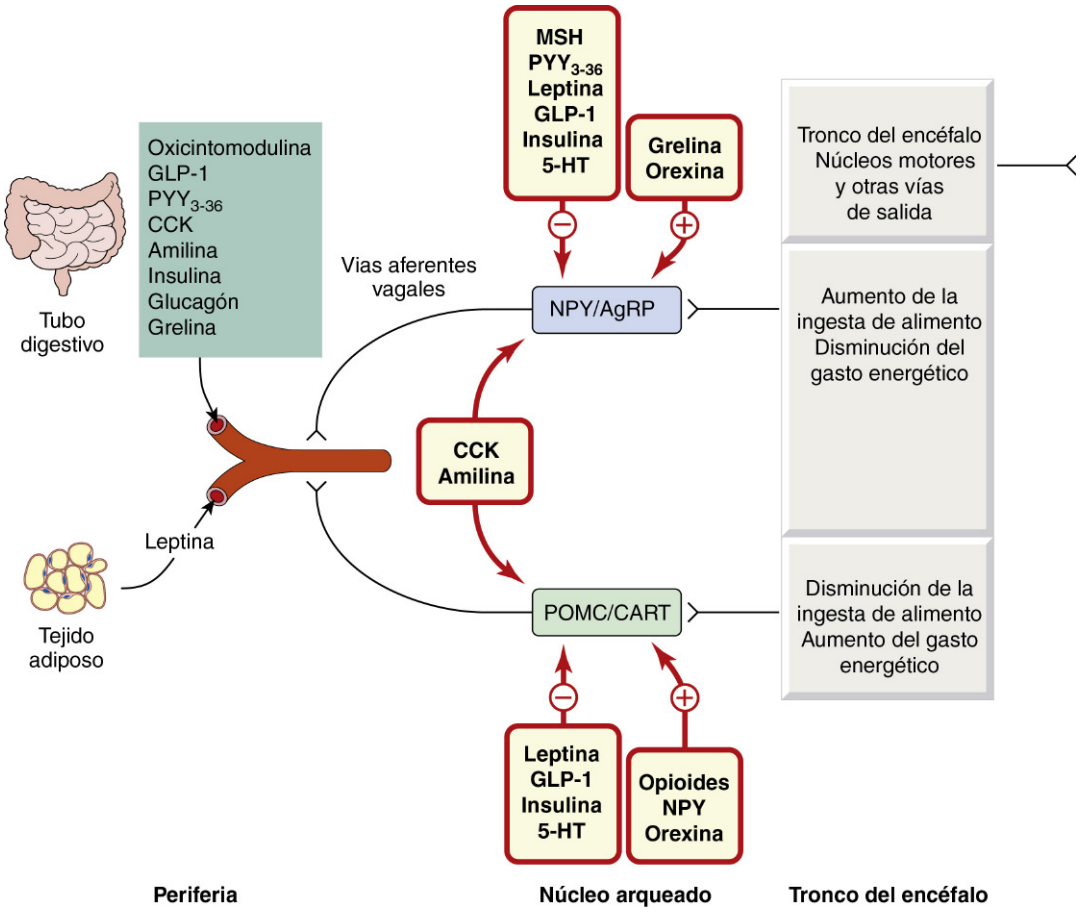


Fig. 32.2 Representación simplificada de la función de las hormonas periféricas y de otros mediadores en la regulación del equilibrio energético y de las reservas de grasa. El nivel primario del control hipotalámico se asienta en dos grupos de neuronas, con acciones opuestas, en el núcleo arqueado (ARC). En uno de los grupos, los péptidos neuropéptido Y (NPY) y el péptido relacionado con agutí (AgRP) están colocalizados. El otro contiene los polipéptidos preproopiomelanocortina (POMC) y transcripto relacionado con cocaína y anfetamina (CART), que liberan hormona estimulante de melanocitos (MSH) α. Las hormonas sanguíneas liberadas por el tubo digestivo o el tejido adiposo interaccionan con receptores en vías aferentes vagales y de otro tipo, y la información se transmite al tracto solitario para modificar la actividad de estos circuitos neuronales. La influencia de las hormonas sobre cada grupo neuronal se indica en la ilustración. Algunas (p. ej., leptina) proceden de la sangre periférica e influyen en las neuronas del ARC, directa o indirectamente, a través de las señales neuronales, mientras que otras (p. ej., 5-hidroxitriptamina [5-HT], orexina) se originan en el propio sistema nervioso central. La activación del grupo NPY/AgRP por parte de, por ejemplo, una disminución del nivel de leptina o un incremento del de grelina, determina un incremento de la ingesta de alimento y una reducción del gasto de energía. En el grupo de neuronas POMC/CART, el aumento de los niveles de leptina o de otras hormonas desencadenado por el exceso de alimento genera un efecto predominantemente inhibidor de la conducta alimentaria. Otras hormonas como la colecistocinina (CCK) y la amilina también alteran las propiedades de las neuronas del ARC, aunque el mecanismo a través del cual lo hacen no se conoce con claridad. GLP-1, péptido similar a glucagón 1; PYY_{3-36}, péptido YY. *(Modificado de Adan et al. 2008.)*

ventromedial. La figura 32.2 resume de una forma simplificada algunas de las interacciones que se registran en el ARC.

En el ARC hay dos grupos de neuronas diferenciadas funcionalmente que ejercen efectos opuestos sobre el apetito. Uno de ellos, el de las neuronas *anorexígenas* (supresoras del apetito), secreta péptidos derivados de la proopiomelacocortina (POMC) (como la hormona estimulante de melanocitos α; MSH-α) o péptidos derivados del transcripto regulado por cocaína y anfetamina (CART).[4] El otro grupo, el de las neuronas denominadas *orexígenas* (promotoras del apetito), secreta neuropéptido Y (NPY) o péptido relacionado con agutí (AgRP). Dado que estos dos grupos de neuronas ejercen efectos contrapuestos, la homeostasis energética depende, en primera instancia, del equilibrio entre dichos efectos, cuyas consecuencias finales son percibidas por el sistema motor del tronco del encéfalo y modifican la conducta alimentaria.

Las monoaminas como la noradrenalina, la 5-hidroxitriptamina (5-HT) y la dopamina desempeñan también funciones en la señalización de la saciedad. La noradrenalina está colocalizada con el NPY en algunas neuronas y potencia notablemente su acción hiperfágica. La carencia de dopamina deteriora la conducta alimentaria, al igual que los agonistas del receptor 5-HT_{2C}; los antagonistas de este receptor tienen el efecto contrario.

Numerosas señales neuronales que proceden del tubo digestivo se integran en el NTS del bulbo raquídeo y la información se transmite al hipotálamo. Algunas de estas señales, incluidas las gustativas, olfativas, mecánicas y viscerosensitivas, proceden de vías aferentes vagales y de otras vías aferentes espinales que se originan en el tubo digestivo o el hígado. Las señales endocrinas siguen vías de señalización más complejas. Por ejemplo, la colecistocinina (CCK) es secretada en el duodeno como respuesta al proceso de ingestión y digestión de los alimentos (especialmente de aquellos ricos en grasas). La CCK actúa localmente sobre los receptores CCK_A en el tubo digestivo para estimular las vías

[4]Así denominado porque la administración de cocaína o anfetamina estimula la transcripción de este gen. Su expresión en el hipotálamo se relaciona con el estado nutricional, implicándolo en el control del apetito. Su receptor no se conoce, pero probablemente modula la acción del NPY y la leptina.

aferentes vagales, y puede también actuar sobre los receptores CCK_B en el cerebro, con el fin de actuar como factor de saciedad. La grelina estimula la liberación de hormona del crecimiento (capítulo 33) y ejerce también una acción directa sobre las neuronas del ARC, para modificar la conducta alimentaria. Normalmente, los niveles en sangre de grelina disminuyen después de comer, excepto en las personas obesas (English et al., 2002). Es interesante resaltar que los polimorfismos en el gen de la grelina pueden ser importantes en la patogenia del *síndrome de Prader-Willi,* un raro trastorno genético infantil que predispone a una obesidad potencialmente mortal.

La leptina también tiene como objetivo estas neuronas en el ARC. La reducción de los niveles de leptina activa las neuronas orexígenas, lo que da lugar a un aumento de la ingesta alimentaria, a la síntesis y almacenamiento de grasa (anabolismo) y a una disminución del gasto energético. A la inversa, la elevación de los niveles de leptina activa el segundo grupo de neuronas, desencadenando un efecto anorexígeno y catabólico opuesto.

Los estímulos procedentes de otras partes del SNC influyen igualmente en la conducta alimentaria, siendo sobre todo importantes los procedentes del NAc. Este centro parece regular aquellos aspectos de la ingesta de alimentos que son impulsados por pautas de placer o gratificación –los denominados aspectos «hedonistas» de la comida (v. también capítulo 49)–. El sistema endocannabinoide es importante para estas respuestas. El hipotálamo contiene grandes cantidades de 2-araquidonilglicerol y de anandamida, así como de receptores CB_1 (capítulo 19). La administración de cannabinoides endógenos o exógenos (p. ej., Δ^9-THC) produce una potente respuesta en la ingesta de alimentos.[5] Por otra parte, este sistema puede ser modulado por el «estrés» y por otros factores ambientales.

CONTROL DEL GASTO DE ENERGÍA

Para compensar la ingesta de alimentos se consume energía en el mantenimiento del metabolismo, la actividad física y la termogénesis (producción de calor). Los aspectos metabólicos del gasto de energía comprenden, entre otros, el trabajo cardiorrespiratorio y la energía requerida por numerosas enzimas. La actividad física los incrementa, además de elevar el gasto energético de los músculos esqueléticos. De igual modo, la exposición al frío estimula la termogénesis, y el fenómeno contrario también se cumple. Los efectos termogénicos, a menudo espectaculares (aumento del 20-40%), de la ingestión de alimentos pueden conferir protección parcial frente a la obesidad.

El sistema nervioso simpático (a veces coordinado con la hormona tiroidea) desempeña una función relevante en la regulación energética de las funciones cardiovascular y del músculo esquelético durante el ejercicio físico, así como en la respuesta termogénica del tejido adiposo y la respuesta al frío. Tanto las células adiposas «blancas» como, sobre todo, las «pardas» (cuyo color se debe a la alta densidad de mitocondrias) desempeñan un papel señalado en la termogénesis. La grasa parda, con densa inervación simpática, abunda en roedores y lactantes humanos, aunque en adultos suele intercalarse en el tejido adiposo blanco. Como consecuencia de la abundancia de mitocondrias, estas células son importantes fuentes de calor. El fenómeno se debe a la presencia de proteínas desacopladoras de mitocondrias (UCP), como se ha demostrado en modelos murinos. Se han identificado tres isoformas, UCP-1, 2 y 3, que presentan distribuciones diferentes, aunque todas aparecen en el tejido adiposo pardo. Estas proteínas «desacoplan» la fosforilación oxidativa, por lo que las mitocondrias disipan más energía en forma de calor que en la producción de ATP. Como cabría esperar, la exposición al frío o la administración de leptina incrementan la actividad y la cantidad de UCP-1 en el tejido adiposo pardo. La noradrenalina, que actúa sobre los receptores adrenérgicos β (fundamentalmente, β_3) en este tejido, potencia la actividad del receptor activado por el proliferador de peroxisomas γ (PPARγ), que a su vez activa el gen que codifica la UCP-1. La expresión de los receptores adrenérgicos β_3 es menor en los ratones genéticamente obesos.

[5]Dicho efecto es el responsable de la sensación de hambre desaforada que es un efecto secundario frecuente en los fumadores de cannabis.

Equilibrio energético

El equilibrio energético depende de la ingesta de alimentos, del almacenamiento de energía en el tejido adiposo y del gasto energético. En la mayoría de las personas, el proceso está controlado estrechamente por un sistema homeostático que integra información de diversos sensores internos y factores externos. Como componentes destacados del sistema se encuentran los siguientes:

- Hormonas que indican el nivel de las reservas lipídicas (p. ej., leptina). El aumento de los depósitos de lípidos potencia la liberación de leptina al plasma por los adipocitos.
- Las hormonas liberadas en el intestino durante la ingesta de alimento que aportan sensación de hambre (p. ej., grelina), saciedad (p. ej., CCK) o saciación (p. ej., PYY_{3-36}).
- Esta información hormonal, junto con la de tipo gustativo, olfativo y viscerosensitivo aportada por vía neuronal, se integra en el hipotálamo. El núcleo arqueado es la localización clave en este proceso.
- Dos grupos contrapuestos de neuronas en el núcleo arqueado detectan las señales hormonales y otras de diferente naturaleza. Las neuronas que secretan productos de los péptidos POMC/CART promueven la ingesta de alimento, mientras que las que secretan NPY/AgRP la inhiben. En el proceso están implicados otros muchos neurotransmisores (p. ej., endocannabinoides).

El balance neto de este proceso es transmitido a otras localizaciones en los núcleos motores del tronco del encéfalo que controlan la conducta alimentaria.

FISIOPATOLOGÍA DE LA OBESIDAD EN EL SER HUMANO

En la mayoría de los adultos, la grasa y el peso corporal se mantienen más o menos constantes a lo largo de muchos años, e incluso décadas, a pesar de existir variaciones importantes de la ingestión calórica y el gasto energético, que pueden llegar a sumar un millón de calorías por año. El peso corporal y el IMC de un individuo, como se ha señalado anteriormente, dependen del resultado de la integración de numerosas vías reguladoras que interactúan entre sí. ¿A qué se debe, entonces, la obesidad? ¿Por qué es tan difícil para el obeso perder peso y mantenerlo?

El principal determinante es, claramente, una alteración de los mecanismos homeostáticos que controlan el equilibrio energético, aunque el fundamento de esto se encuentra en la dotación genética. Otros factores, como la disponibilidad de alimentos y la falta de actividad física, también influyen, al igual que los aspectos sociales, culturales y psicológicos subyacentes. A continuación abordaremos los mecanismos fisiológicos y genéticos. Los aspectos sociales, culturales y psicológicos los dejaremos, con gran desahogo por nuestra parte, a los psicosociólogos.

INGESTIÓN DE ALIMENTOS Y OBESIDAD

Tal como señalan Spiegelman y Flier (1996), «no es necesario ser un ingeniero aeroespacial para darse cuenta de que el aumento de la ingestión de alimentos tiende a asociarse a obesidad». Un obeso típico habrá ganado 20 kg en unos 10 años. Esto significa

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

que el exceso diario de la energía ingerida en relación con la consumida ha sido de 30-40 kcal inicialmente y se ha incrementado progresivamente para mantener el peso aumentado.

El tipo y la cantidad de alimentos consumidos influyen en la homeostasis energética. Las grasas comestibles tienen una elevada densidad de energía, y es posible que los mecanismos reguladores del apetito que reaccionan rápidamente ante los hidratos de carbono y las proteínas, impidiendo así su consumo excesivo, lo hagan más lentamente ante las grasas.

Sin embargo, cuando los obesos reducen su ingesta de calorías en el marco de un régimen dietético, pasan a un equilibrio energético negativo. Cuando pierden peso, el metabolismo en reposo disminuye y se registra una reducción concomitante del gasto energético. Por tanto, un individuo que ha sido obeso anteriormente y ahora tiene un peso normal generalmente necesita menos calorías para mantener ese peso que otro que nunca ha sido obeso. La disminución del consumo energético parece deberse en gran medida a una alteración de la eficiencia de la conversión de la energía química en trabajo mecánico en los músculos esqueléticos. Esta adaptación a la reducción calórica contribuye a la dificultad de mantener la pérdida de peso con la dieta.

EJERCICIO FÍSICO Y OBESIDAD

Se solía decir que el único ejercicio eficaz para combatir la obesidad era arrastrar la propia silla lejos de la mesa. Ahora se ha comprobado que la actividad física –es decir, el aumento del gasto de energía– tiene un efecto mucho más positivo sobre la disminución del tejido adiposo y la regulación del balance energético en los obesos, sobre todo si se acompaña de una modificación de la dieta. Un estudio espontáneo sobre una población natural sirve de ejemplo. Hace muchos años, una tribu de indios Pima se dividió en dos grupos. Un grupo, en México, siguió llevando una vida de subsistencia, comiendo frugalmente y empleando la mayor parte del tiempo en trabajos físicos. En general, son delgados y presentan una baja incidencia de diabetes de tipo 2. El otro grupo emigró a EE. UU.: un ambiente con fácil acceso a alimentos ricos en calorías y con menor necesidad de trabajo físico. Pesan, por término medio, 26 kg más que los del grupo mexicano y presentan una elevada incidencia de diabetes de tipo 2 de inicio precoz.

LA OBESIDAD COMO UNA ALTERACIÓN DEL CONTROL HOMEOSTÁTICO DEL EQUILIBRIO ENERGÉTICO

Dado que el control homeostático del equilibrio energético es complejo, no resulta fácil determinar exactamente qué es lo que falla en la obesidad.[6] Cuando se descubrió la leptina, se pensó que la alteración de su cinética podría proporcionar una explicación simple. Existe una notable variabilidad en la sensibilidad a la leptina en distintos sujetos y algunas personas parecen sintetizar unas cantidades insuficientes de esta hormona. Sin embargo, y de forma sorprendente, la leptina plasmática suele ser más alta en los obesos que en los no obesos, y no más baja como cabría esperar. Ello se debe a que lo que prevalece en los obesos es una mayor resistencia a la leptina, y no una producción insuficiente de la misma. Esta resistencia podría obedecer a alteraciones del transporte de leptina en la circulación, en su transporte al SNC, en los receptores hipotalámicos de leptina (como sucede en los ratones obesos *Db/Db*) o en la señalización posreceptor.

En la obesidad están implicados otros mediadores además de la leptina. Por ejemplo, el factor de necrosis tumoral (TNF) α, citocina que transmite información del tejido graso al cerebro, está aumentado en el tejido adiposo de los obesos con insulinorresistencia. Otra alteración de la obesidad es la disminución de la sensibilidad a la insulina del músculo y el tejido adiposo, y también puede estar implicada la reducción de la función de los receptores adrenérgicos β_3 del tejido adiposo pardo; otra posibilidad es la disfunción de la proteína UCP-2 en los adipocitos de los obesos.

Asimismo, se ha propuesto que la alteración funcional de receptores nucleares específicos, como los PPARα, β y γ, pueda estar implicada en la obesidad. Estos receptores regulan la expresión génica de enzimas relacionadas con la homeostasis de los lípidos y la glucosa, y favorecen la creación de tejido adiposo. El PPARγ se expresa preferentemente en los adipocitos y, mediante un efecto sinérgico con otro factor de transcripción, el C/EBPα, las células precursoras se convierten en adipocitos (v. Spiegelman y Flier, 1996). El gen del UCP en los adipocitos blancos posee sitios reguladores que responden al PPARα y al C/EBPα. La **pioglitazona,** utilizada para tratar la diabetes de tipo 2 (v. capítulo 31), activa el PPARγ y produce aumento de peso. En la fisiopatología de la obesidad intervienen trastornos de cualquiera de los múltiples factores reguladores del equilibrio energético.

FACTORES GENÉTICOS Y OBESIDAD

Los análisis a gran escala (>100.000) de gemelos mono- y dicigóticos indican que el 50-90% de las variaciones del IMC pueden atribuirse a factores genéticos e indican que los factores ambientales desempeñarían una función de escasa relevancia (Barsh et al., 2000). Actualmente se acepta que la *predisposición* a la obesidad está determinada principalmente por factores genéticos, mientras que la *expresión* de la enfermedad depende de los factores ambientales.

La identificación de algunas mutaciones espontáneas en genes individuales (p. ej., genotipo *Ob/Ob*) que daban lugar a fenotipos de obesidad en ratones impulsó la búsqueda de genes similares en el ser humano. Una revisión (Pérusse et al., 2005) identificó a más de 170 pacientes cuya obesidad podía atribuirse a mutaciones individuales en 10 genes diferentes. Algunas veces se observan mutaciones en el receptor de leptina o en la POMC, si bien parecen ser más prevalentes las mutaciones del receptor de melanocortina MC_4 (3-5%) en obesos (v. Barsh et al., 2000), y los agonistas del MC_4 están siendo estudiados como potenciales supresores del apetito (y para el tratamiento de la disfunción eréctil, otra de las funciones hipotalámicas en la que intervienen).

Otros genes potencialmente implicados son los que codifican receptores de neurotransmisores relacionados con el procesado central del apetito/gasto de energía (p. ej., los receptores CB_1, D_2 y 5-HT_{2C}), el receptor adrenérgico β_3 y el receptor de glucocorticoides. La disminución de la función de aquel podría asociarse con una alteración de la lipólisis en el tejido adiposo blanco o con la termogénesis en el tejido adiposo pardo. Se ha descubierto que una mutación de este gen presenta una asociación con la obesidad abdominal, la resistencia a insulina y la diabetes de tipo 2 de inicio temprano en algunos individuos, así como una notable predisposición al aumento de peso en un grupo diferente de pacientes con obesidad mórbida. Las alteraciones de la función del receptor de glucocorticoides podrían relacionarse con la obesidad a través del efecto permisivo de estos en diversos aspectos del metabolismo lipídico y el equilibrio energético. Ya se ha aludido a la relevancia de los polimorfismos en el gen de la grelina.

En conjunto, se está investigando la relación con la obesidad humana de unos 600 genes, marcadores y regiones cromosómicas (Pérusse et al., 2005), y es probable (Xia y Grant, 2013) que la obesidad sea un trastorno poligénico en el que interaccionarían muchos genes con efectos puntuales. Todo ello sin tener en cuenta otras posibles contribuciones debidas a cambios

[6]Incluso el tipo de flora intestinal se ha estudiado como posible factor determinante de la obesidad. La idea de que podría modificarse el riesgo de padecer obesidad mediante la suplementación con «probióticos» ha suscitado, como es lógico, una sustancial atención. («Holy Shit!» fue el título de un artículo en *The Economist,* 12 de noviembre de 2009).

epigenéticos o alteraciones en el número de copias de los genes que regulan la obesidad. Es evidente que aún deberá transcurrir tiempo para tener una valoración clara de estas cuestiones.

Obesidad

- La obesidad es una alteración multifactorial del equilibrio energético en la que el aporte de calorías es mayor que el consumo de energía.
- Un sujeto con un IMC (peso/altura^2) de 20-25 kg/m^2 se considera que tiene un peso corporal normal, un sujeto con un IMC de 25-30 kg/m^2 tiene sobrepeso y un sujeto con un IMC mayor de 30 kg/m^2 es obeso.
- La obesidad es un problema creciente en la mayoría de las naciones ricas; su incidencia está aumentando y se sitúa aproximadamente en >30% en EE. UU. y en el 15-20% en Europa.
- Un IMC mayor de 30 kg/m^2 incrementa significativamente el riesgo de diabetes de tipo 2, hipercolesterolemia, hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, litiasis biliar y diversos cánceres.
- Como causas de la obesidad cabe citar las siguientes:
  - Dieta, ejercicio y factores sociales, económicos y culturales.
  - Propensión genética.
  - Alteraciones en la síntesis o en la acción de las señales de la leptina u otras hormonas intestinales.
  - Alteraciones de los sistemas neuronales hipotalámicos que responden a cualquiera de estas señales.
  - Alteraciones de los sistemas que controlan el gasto energético (p. ej., disminución de la actividad simpática), reducción del consumo metabólico de energía, disminución de la termogénesis en los adipocitos debido a la reducción de la acción mediada por los receptores adrenérgicos β_3 sobre el metabolismo de los lípidos o disfunción de las proteínas que desacoplan la fosforilación oxidativa.

ABORDAJE FARMACOLÓGICO DEL PROBLEMA DE LA OBESIDAD

Las dos principales armas de la lucha contra la obesidad son la dieta y el ejercicio físico. Por desgracia, con frecuencia no obtienen los resultados deseados o son eficaces a corto plazo, lo que deja como únicas alternativas, o bien complicadas intervenciones quirúrgicas (como grapado gástrico o derivación gástrica), o bien el tratamiento farmacológico. La cirugía es mucho más eficaz que los fármacos actualmente autorizados La cirugía *bariátrica* (de pérdida de peso) es mucho más efectiva que los fármacos autorizados y se cree que actúa no solo limitando simplemente la capacidad gástrica, sino ejerciendo también efectos sobre las respuestas hormonales intestinales al alimento, induciendo, por ejemplo, saciedad precoz. Ello puede suponer una «prueba de concepto» para aquellas estrategias farmacológicas diseñadas para interrumpir la acción de estos mediadores.

La pretensión de controlar el apetito por medio de fármacos tiene una historia larga y, lamentablemente, poco brillante.[7]

Se han estudiado muchos tipos de compuestos «anoréxicos» (supresores del apetito), como el desacoplador dinitrofenol (DNP), las anfetaminas, la **dexfenfluramina** y la **fenfluramina.** Todos ellos han sido retirados del uso clínico debido a sus importantes efectos adversos. El DNP, un compuesto químico industrial, se publicita en Internet como adelgazante y agente «quemagrasas», para quienes desean perder peso y para culturistas, y se han registrado muertes entre los que lo emplean para tal finalidad. Este compuesto bloquea la producción de ATP mitocondrial, alterando el metabolismo energético para generar calor en vez de ATP y aumentar el índice metabólico global, lo cual puede desencadenar una hipertermia potencialmente mortal.[8]

SUPRESORES DEL APETITO DE ACCIÓN CENTRAL

Se han realizado diversos intentos de emplear los fármacos de acción central para controlar el apetito. Como ejemplos cabe citar la **sibutramina** y el **rimonabant** (ambos ya retirados en la mayoría de los países), y la **lorcaserina,** agonista de los receptores 5-HT$_{2C}$ (v. capítulo 39), recientemente aprobado como supresor del apetito. Los ensayos clínicos han mostrado que mejora la pérdida de peso cuando se hace dieta, aunque los pacientes recuperan el peso al suspender el fármaco.

▼La sibutramina inhibe la recaptación de 5-HT y noradrenalina en las regiones hipotalámicas que regulan la ingesta alimentaria.[9] Sus efectos principales consisten en una reducción de la ingestión de alimentos y una pérdida de peso dependiente de la dosis (fig. 32.3); esta pérdida de peso se asocia a una disminución de los factores de riesgo relacionados con la obesidad. Estimula la saciedad y se han observado una disminución de la circunferencia de la cintura (es decir, reducción de la grasa visceral), una disminución de los triglicéridos y las lipoproteínas de muy baja densidad plasmáticas, y un aumento de las lipoproteínas de alta densidad. Se han descrito también efectos favorables en la hiperinsulinemia y el metabolismo de la glucosa. Algunos resultados preliminares indican que la pérdida de peso se relaciona con mayor gasto energético, posiblemente debido a un incremento de la termogénesis mediado por el sistema nervioso simpático. Como muchos otros regímenes farmacológicos similares, la sibutramina resultaba mucho más eficaz combinada con cambios en el estilo de vida (Wadden et al., 2005).

La sibutramina fue retirada en Europa como consecuencia de las posibles complicaciones cardiovasculares, que podrían ser superiores a sus efectos beneficiosos.

Otro enfoque novedoso de los supresores del apetito de acción central es el originado a partir de la investigación en el área de los cannabinoides (v. capítulo 19). Como se ha indicado, el sistema endocannabinoide está implicado en la regulación de la conducta alimentaria y, a partir de tal constatación, surgió la idea de que dicho sistema podría contener valiosas dianas farmacológicas. Un ejemplo de ello fue el antagonista de los receptores CB$_1$ rimonabant, originalmente desarrollado para dejar de fumar. El fármaco se introdujo como supresor del apetito después de realizar una serie de ensayos clínicos con resultados alentadores, aunque fue en última instancia retirado en 2008 por los efectos adversos que inducía sobre el estado de ánimo en algunos pacientes. Un proceso similar sufrió el **taranabant,** otro prometedor antagonista de los CB$_1$.

ORLISTAT

El único fármaco autorizado actualmente (2013) en el Reino Unido para el tratamiento de la obesidad es el inhibidor de la lipasa **orlistat,** utilizado junto con dieta y otros recursos (p. ej., ejercicio).

[7]Según la frase atribuida al empresario y artista de circo P. T. Barnum, «Cada minuto nace un idiota... y otro para que cuide de él»; se propusieron así usos tan sorprendentes como el de la tiroxina (para aumentar el índice metabólico; capítulo 34), la ingestión de parásitos (helmintos intestinales que compiten por el alimento ingerido), anfetaminas (capítulo 58), fármacos que causan malabsorción (para que la grasa sea eliminada por el recto; v. más adelante en este capítulo)… ¡todo auténticamente verídico!

[8]Existen informes según los cuales durante la Segunda Guerra Mundial se administró DNP a soldados rusos para que mantuvieran el calor corporal.

[9]Numerosos antidepresivos actúan siguiendo el mismo patrón (v. capítulo 47) y también producen pérdida de peso al reducir el apetito. Sin embargo, la sibutramina no tiene propiedades antidepresivas. Por otro lado, los pacientes con depresión son a menudo también obesos, por lo que en esos casos los antidepresivos se emplean como tratamiento de las dos enfermedades (v. Appolinario et al., 2004).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

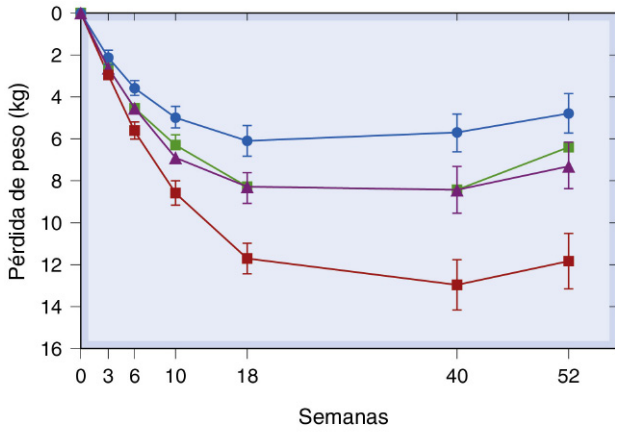


Fig. 32.3 Efecto del tratamiento con sibutramina, sola o en combinación con modificaciones del estilo de vida. En este estudio, 224 pacientes obesos fueron tratados únicamente con sibutramina, con solo un asesoramiento sobre cambios en el estilo de vida, o con una combinación de sibutramina y un programa de cambio de hábitos «puntual» o más extenso. En el eje de ordenadas se consigna la pérdida de peso en kg (± error estándar) a lo largo del tiempo (representado en el eje de abscisas). Es evidente que la sibutramina es mucho más eficaz en el tratamiento para perder peso cuando se combina con cambios en el estilo de vida de los pacientes. Este rasgo es común a otros tratamientos de la obesidad. *(Modificado de Wadden et al. 2005.)*

En el intestino, el orlistat reacciona con residuos de serina en los sitios activos de las lipasas gástricas y pancreáticas, inhibiendo irreversiblemente estas enzimas, lo que impide la digestión de los triglicéridos de la dieta en ácidos grasos y glicerol. De este modo reduce la absorción de grasas y, en consecuencia, aumenta la excreción fecal de estas, que alcanza el 30% de la grasa dietética. Administrado con una dieta hipocalórica en individuos obesos, induce una pérdida modesta, pero constante, de peso en comparación con los controles tratados con placebo. En un metaanálisis de 11 ensayos controlados con placebo que incluyó a más de 6.000 pacientes, se observó que el orlistat conseguía una reducción del peso corporal un 2,9% superior al control, y un 12% más de pacientes consiguieron perder un 10% o más de su peso corporal comparados con los controles (Padwal et al., 2003).

El orlistat también ha resultado eficaz en pacientes diabéticos de tipo 2 y con otras complicaciones secundarias de la obesidad. Reduce las concentraciones de leptina y la presión arterial, protege frente a los cambios de la secreción biliar inducidos por la pérdida de peso, retrasa el vaciamiento y la secreción gástricos, y mejora varios parámetros metabólicos importantes sin alterar la liberación o acción de las hormonas tiroideas ni de otras hormonas importantes (Curran y Scott, 2004). No determina cambios en el gasto energético.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS Y EFECTOS ADVERSOS

Prácticamente todo el orlistat (97%) se excreta por las heces (83% sin modificaciones) y solo se absorben cantidades despreciables del fármaco o sus metabolitos.

Pueden aparecer dolores cólicos abdominales, flato con secreción e incontinencia fecal, así como ruidos intestinales y manchado graso. Sorprendentemente, a pesar de los posibles efectos antisociales, el fármaco disfruta de una tolerabilidad buena. Puede ser necesario un tratamiento complementario con vitaminas liposolubles. La absorción de las píldoras anticonceptivas y de la **ciclosporina** (v. capítulo 26) puede disminuir. El primer caso no tiene probablemente significación clínica, pero el segundo sí es posible que presente repercusiones más serias. Dados sus buenos registros sobre seguridad, recientemente se ha autorizado la inclusión del orlistat en algunos medicamentos prescritos sin receta para la pérdida de peso.

Aplicaciones clínicas de los fármacos antiobesidad



- El principal tratamiento de la obesidad consiste en una dieta adecuada y el aumento del ejercicio físico.
- El **orlistat,** que dificulta la absorción de los lípidos, se emplea en sujetos con obesidad significativa, sobre todo en los que presentan otros factores de riesgo cardiovascular (como diabetes mellitus e hipertensión arterial).
- Muchos supresores del apetito de acción central han sido retirados del mercado debido a problemas de adicción, hipertensión pulmonar y otros efectos secundarios graves.

NUEVOS ABORDAJES EN EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD

Como puede imaginarse, la industria farmacéutica dedica un ingente esfuerzo a la búsqueda de nuevos fármacos antiobesidad eficaces.

Se han tratado con resultados satisfactorios algunos casos muy infrecuentes de deficiencia de leptina mediante la administración prolongada de esta hormona, aunque representa una intervención inusual y que solamente tendrá una utilidad limitada en el futuro. Se están evaluando muchos otros abordajes (v. Kang y Park, 2012). Algunos de ellos pretenden aprovechar la acción o la síntesis de señales neuroendocrinas de saciedad, como la colecistocinina, para inhibir el apetito. Muchas de estas hormonas digestivas de la saciedad inducen tales efectos cuando son administradas sistémicamente a humanos o roedores, aunque no siempre resultan de utilidad. Por ejemplo, la CCK reduce la cantidad de alimento ingerido en cada comida, pero aumenta su frecuencia de ingestión (West et al., 1984). Los péptidos similares al glucagón, como la **liraglutida,** utilizados para tratar la diabetes de tipo 2 (capítulo 31) también tienen efectos anoréxicos y han demostrado una acción prometedora en ciertos ensayos (Astrup et al., 2009). El péptido YY (PYY; v. fig. 32.2) administrado a humanos está en fase de investigación. Reduce la ingesta de alimento al aumentar la saciedad. Un conjugado de cinc (compárese con las insulinas de cinc; capítulo 31) se administra por vía subcutánea y actúa como fármaco de liberación prolongada.

Otras estrategias se plantean como objetivo alterar las concentraciones en el SNC de neurotransmisores como el NPY o las melanocortinas, que actúan como transductores de los cambios de estas señales hormonales (Halford, 2006). La accesibilidad del propio receptor MC_4 como diana farmacológica, junto con la observación de que los defectos en la señalización de MC_4 son prevalentes en los casos de obesidad, han suscitado un considerable interés por parte de la industria farmacéutica.

Dada la importancia del sistema nervioso simpático en el control de la regulación de la energía, cabe predecir que los agonistas de los receptores adrenérgicos β_3 pueden resultar de utilidad desde el punto de vista terapéutico. Este campo ha sido objeto de una intensa investigación (v. Arch, 2008), aunque, lamentablemente, hasta la fecha no ha dado lugar a la obtención de un fármaco aceptable.

Kang y Park (2012) destacaron la probable importancia de los tratamientos combinados dirigidos a las complejas vías implicadas en la regulación del apetito. La mayoría de los tratamientos farmacológicos son más eficaces cuando van acompañados de cambios de estilo de vida y conductuales. La importancia de este abordaje conjunto fue analizada por Vetter et al. (2010).

BIBLIOGRAFÍA Y LECTURAS RECOMENDADAS

Regulación del peso corporal

Adan, R.A., Vanderschuren, L.J., la Fleur, S.E., 2008. Anti-obesity drugs and neural circuits of feeding. Trends Pharmacol. Sci 29, 208-217. (*Very accessible overview of the area. Recommended*)

Ahima, R.S., Flier, J.S., 2000. Leptin. Annu. Rev. Physiol 62, 413-437. (*Comprehensive review of leptin: its expression, actions in hypothalamus, role in energy homeostasis and other actions*)

Ahima, R.S., Osei, S., 2001. Molecular regulation of eating behaviour: new insights and prospects for future strategies. Trends Mol. Med 7, 205-213. (*Praiseworthy short review; excellent figures and useful tables of the mediators involved in stimulation and inhibition of feeding behaviour*)

English, P.J., Ghatei, M.A., Malik, I.A., et al., 2002. Food fails to suppress ghrelin levels in obese humans. J. Clin. Endocrinol. Metab 87, 2984-2987.

Farooqi, I.S., Jebb, S.A., Langmack, G., et al., 1999. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. N. Engl. J. Med 341, 879-884. (*A classic clinical paper on the role of leptin in the control of feeding behaviour and weight control*)

Frühbeck, G., Gómez-Ambrosi, J., Muruzábal, F.J., Burrell, M.A., 2001. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signalling in energy metabolism regulation. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab 280, E827-E847. (*Detailed review covering receptors on and the factors secreted by the fat cell, and the role of these factors in energy homeostasis*)

Kennedy, G.C., 1953. The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. Proc. R. Soc. Lond. B. Biol Sci 140, 578-592. (*The paper that put forward the proposal, based on experiments on rats, that there was a hypothalamus-based homeostatic mechanism for controlling body fat*)

Schwartz, M.W., Woods, S.C., Porte, D.J., et al., 2000. Central nervous control of food intake. Nature 404, 661-671. (*Outlines a model that delineates the roles of hormones and neuropeptides in the control of food intake. Outstanding diagrams. Note that there are several other excellent articles in this* Nature Insight *supplement on obesity*)

Weigle, D.S., 1994. Appetite and the regulation of body composition. FASEB J. 8, 302-310.

Obesidad

Barsh, G.S., Farooqi, I.S., O'Rahilly, S., 2000. Genetics of body-weight regulation. Nature 404, 644-651.

Colditz, G.A., Willett, W.C., Rotnitzky, A., Manson, J.E., 1995. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. Ann. Intern. Med 122, 481-486.

Kopelman, P.G., 2000. Obesity as a medical problem. Nature 404, 635-643.

Pérusse, C., Rankinen, T., Zuberi, A., et al., 2005. The human obesity gene map: the 2004 update. Obes. Res 13, 381-490. (*Detailed review of the genes, markers and chromosomal regions that have been shown to be associated with human obesity*)

Spiegelman, B.M., Flier, J.S., 1996. Adipogenesis and obesity: rounding out the big picture. Cell 87, 377-389.

Spiegelman, B.M., Flier, J.S., 2001. Obesity regulation and energy balance. Cell 104, 531-543. (*Excellent review of the CNS control of energy intake/body weight, monogenic obesities, leptin physiology, central neural circuits, the melanocortin pathway, the role of insulin and adaptive thermogenesis*)

Xia, Q., Grant, S.F., 2013. The genetics of human obesity. Ann. N. Y. Acad. Sci 1281, 178-190. (*A short and accessible paper dealing with this complex area*)

Zhang, Y., Proenca, R., Maffei, M., et al., 1994. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. Nature 372, 425-432.

Fármacos en la obesidad

Appolinario, J.C., Bueno, J.R., Coutinho, W., 2004. Psychotropic drugs in the treatment of obesity: what promise? CNS Drugs 18, 629-651.

Chiesi, M., Huppertz, C., Hofbauer, K.G., 2001. Pharmacotherapy of obesity: targets and perspectives. Trends Pharmacol. Sci 22, 247-254. (*Commendable, succinct review; table of the potential targets, and useful, simple figures of the central and peripheral pathways of energy regulation and of the regulation of thermogenesis*)

Clapham, J.C., Arch, J.R.S., Tadayyon, M., 2001. Anti-obesity drugs: a critical review of current therapies and future opportunities. Pharmacol. Ther 89, 81-121. (*Comprehensive review covering, under energy intake; biogenic amines, cannabinoids, neuropeptides, leptin, gastrointestinal tract peptides and inhibitors of fat absorption; and under energy expenditure, β_3-adrenoceptor agonists and uncoupling proteins*)

Collins, P., Williams, G., 2001. Drug treatment of obesity: from past failures to future successes? Br. J. Clin. Pharmacol 51, 13-25. (*Overview – from a clinical perspective – of currently available anti-obesity drugs and potential future drugs; well written*)

Crowley, V.E.F., Yeo, G.S.H., O'Rahilly, S., 2002. Obesity therapy: altering the energy intake-and-expenditure balance sheet. Nat. Rev. Drug Discov 1, 276-286. (*Review stressing that pharmacological approaches to obesity therapy necessitate altering the balance between energy intake and expenditure and/or altering the partitioning of nutrients between lean tissue and fat*)

Curran, M.P., Scott, L.J., 2004. Orlistat: a review of its use in the management of patients with obesity. Drugs 64, 2845-2864.

Kang, J.G., Park, C.Y., 2012. Anti-obesity drugs: a review about their effects and safety. Diabetes Metab. J 36, 13-25. (*A brief and easy-to-read review dealing with prospective new drug therapies for obesity*)

Padwal, R., Li, S.K., Lau, D.C., 2003. Long-term pharmacotherapy for overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord 27, 1437-1446.

Wadden, T.A., Berkowitz, R.I., Womble, G., et al., 2005. Randomized trial of lifestyle modification and pharmacotherapy for obesity. N. Engl. J. Med 353, 2111-2120.

Futuros tratamientos farmacológicos frente a la obesidad

Arch, J.R., 2008. The discovery of drugs for obesity, the metabolic effects of leptin and variable receptor pharmacology: perspectives from beta$_3$-adrenoceptor agonists. Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol 378, 225-240. (*A comprehensive review that focuses on the quest for anti-obesity drugs that act through the β_3 adrenoceptor. Useful comments and insights into the field as a whole*)

Astrup, A., Rossner, S., Van Gaal, L., et al., NN8022-1807 Study Group, 2009. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. Lancet 374, 1606-1616.

Di Marzo, V., Matias, I., 2005. Endocannabinoid control of food intake and energy balance. Nat. Neurosci 8, 585-589. (*A discussion of the putative role of endocannabinoids in this complex physiological mechanism; also considers therapeutic applications arising from this area*)

Fong, T.M., 2008. Development of anti-obesity agents: drugs that target neuropeptide and neurotransmitter systems. Expert Opin. Investig. Drugs 17, 321-325. *(Deals with drugs in late-stage development that target the regulatory neuropeptide pathways discussed in this chapter)*

Halford, J.C., 2006. Obesity drugs in clinical development. Curr. Opin. Invest. Drugs 7, 312-318.

Kaplan, L.M., 2005. Pharmacological therapies for obesity. Gastroenterol. Clin. North Am 34, 91-104.

Vetter, M.L., Faulconbridge, L.F., Webb, V.L., Wadden, T.A., 2010. Behavioral and pharmacologic therapies for obesity. Nat. Rev. Endocrinol 6, 578-588. (*This review stresses the importance of lifestyle changes in combination with drug therapy to combat obesity*)

West, D.B., Fey, D., Woods, S.C., 1984. Cholecystokinin persistently suppresses meal size but not food intake in free-feeding rats. Am. J. Physiol 246, R776-R787.

Libros

Wilding, J.P.H. (Ed.), 2008. Pharmacotherapy of obesity. In: Parnham, M.J., Bruinvels, J. (Eds.), Milestones in drug therapy. Birkhäuser, Basle. (*This book covers a wide variety of topics connected with obesity and its therapy. The contributors are experts in the field*)

Recursos útiles en Internet

<www.who.int> (*This is the World Health Organization Web page that carries data about the prevalence of 'globesity' and its distribution around the world; click on the 'Health Topics' link and navigate to 'Obesity' in the alphabetical list of topics for further information*).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

33 Hipófisis y corteza suprarrenal

RESUMEN

La hipófisis y la corteza suprarrenal liberan hormonas que regulan el equilibrio hidrosalino, el gasto de energía, el crecimiento, la conducta sexual, la función inmunitaria y muchos otros mecanismos vitales. Este ingente despliegue logístico es regido por el hipotálamo y por la unidad funcional conocida como *eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HHS)*. La primera parte de este capítulo se ocupa del control de la función hipofisaria por las hormonas hipotalámicas y de las funciones fisiológicas y aplicaciones clínicas de las hormonas de la hipófisis anterior y posterior. La segunda se centra en las acciones de las hormonas suprarrenales y, especialmente, en el efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides. Se recomienda leer este capítulo en correlación con las partes pertinentes de los capítulos 3 y 26.

HIPÓFISIS

La glándula hipófisis se compone de tres porciones que proceden de dos precursores embrionarios diferentes (fig. 33.1). La *hipófisis anterior* y el *lóbulo intermedio* derivan del endodermo de la cavidad bucal, mientras que la *hipófisis posterior* se forma a partir del ectodermo neural. Los lóbulos anterior y posterior reciben señales neuronales independientes del hipotálamo, con el que presentan una íntima relación funcional.

HIPÓFISIS ANTERIOR

La hipófisis anterior *(adenohipófisis)* secreta diversas hormonas esenciales para la función fisiológica normal. En este tejido existen células especializadas, como las *corticótropas, lactótropas (mamótropas), somatótropas, tirótropas* y *gonadótropas,* que secretan hormonas que regulan distintas estructuras endocrinas del organismo (tabla 33.1). Entre ellas se intercalan otros tipos celulares, como las *células foliculoestrelladas* que nutren y regulan a las células endocrinas que sintetizan hormonas.

La secreción de la hipófisis anterior se regula en buena medida por la liberación por parte del hipotálamo de «factores» (en realidad, de hormonas locales) que llegan a la hipófisis a través de la sangre.[1] La irrigación sanguínea del hipotálamo se divide formando una red de capilares o *plexo primario,* que drena en los *vasos porta hipofisarios.* Estos recorren el tallo hipofisario y forman un nuevo *plexo capilar secundario* en la hipófisis anterior. Las neuronas peptidérgicas del hipotálamo secretan diversas hormonas liberadoras o inhibidoras de la liberación adenohipofisaria, directamente a los capilares del plexo capilar primario (v. tabla 33.1 y fig. 33.1). La mayoría de ellas regulan la secreción de hormonas del lóbulo anterior, aunque las *melanotropinas* (MSH) son secretadas fundamentalmente en el lóbulo intermedio.

Las vías de retroalimentación negativa entre las hormonas hipotalámicas, las hormonas de la hipófisis anterior y las glándulas endocrinas periféricas regulan la liberación de hormonas estimuladoras. En las vías de *retroalimentación negativa largas,* las hormonas secretadas por las glándulas periféricas regulan tanto al hipotálamo como a la hipófisis anterior. Las hormonas de la hipófisis anterior que actúan directamente sobre el hipotálamo constituyen la vía de *retroalimentación negativa corta.*

Las neuronas peptidérgicas del hipotálamo están, a su vez, influenciadas por otras partes del sistema nervioso central (SNC). Esta acción está mediada por vías neurales que liberan dopamina, noradrenalina, 5-hidroxitriptamina y péptidos opioides (que son particularmente abundantes en el hipotálamo; v. capítulo 15). En el control hipotalámico de la hipófisis anterior interviene también la *vía dopaminérgica tuberohipofisaria* (v. capítulo 39), cuyas neuronas siguen estrechamente al plexo capilar primario. La dopamina se secreta directamente en la circulación portal hipofisaria y alcanza la hipófisis anterior a través del torrente circulatorio.

HORMONAS HIPOTALÁMICAS

La secreción de las hormonas de la hipófisis anterior está, así, principalmente regulada por la liberación de factores que se originan en el hipotálamo. Los más significativos se describen con mayor detalle más adelante. La somatostatina y la hormona liberadora de gonadotropinas tienen aplicación terapéutica, mientras que las restantes se utilizan principalmente en pruebas diagnósticas o como herramientas farmacológicas en investigación. Algunas de estas hormonas actúan también como neurotransmisores o neuromoduladores en otras zonas del SNC (capítulo 39).

SOMATOSTATINA

La somatostatina es un péptido de 14 aminoácidos que inhibe la liberación de somatotropina y de tirotropina (TSH) en la hipófisis anterior (fig. 33.2), así como la de insulina y glucagón en el páncreas; también reduce la liberación de la mayoría de las hormonas digestivas, la secreción ácida gástrica y la secreción pancreática.

El **octreótido** es un análogo de la somatostatina de acción prolongada. Se utiliza en el tratamiento de *tumores carcinoides* y de los tumores secretores de hormonas (capítulo 15). También tiene una función en el tratamiento de la *acromegalia* (enfermedad causada por la hipersecreción de somatotropina en un adulto). Además produce constricción de los vasos sanguíneos esplácnicos y se emplea para tratar las *varices esofágicas* sangrantes. El octreótido se administra generalmente por vía subcutánea. Su acción máxima tiene lugar a las 2 h y el efecto supresor dura hasta 8 h.

Entre los efectos adversos figuran el dolor en el lugar de inyección y los trastornos digestivos. Se han descrito también cálculos biliares e hiperglucemia posprandial, así como unos pocos casos de hepatitis aguda.

[1]La palabra «factor» se acuñó cuando su estructura y función eran desconocidas. Se trata de mensajeros transportados por la sangre y, por tanto, son claramente hormonas. No obstante, el término «factor», aunque irracional, se resiste a desaparecer.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

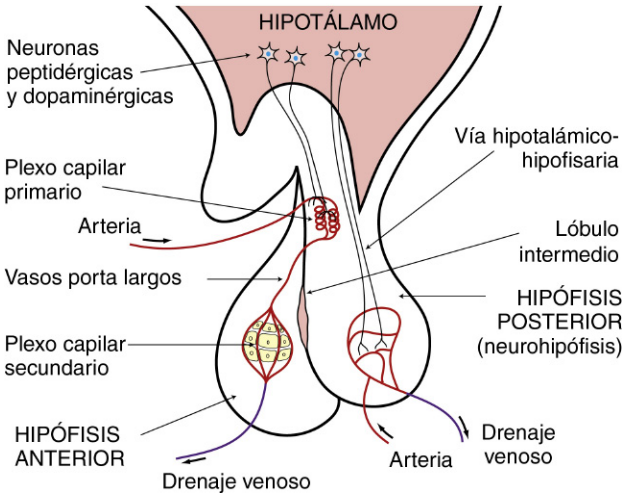


Fig. 33.1 Esquema de las relaciones vasculares y neuronales entre hipotálamo, hipófisis posterior e hipófisis anterior. Los principales vasos porta de la hipófisis anterior se sitúan en el tallo hipofisario y proceden del plexo primario hipotalámico, aunque algunos (los vasos porta cortos) proceden del lecho vascular de la hipófisis posterior (no se muestra).

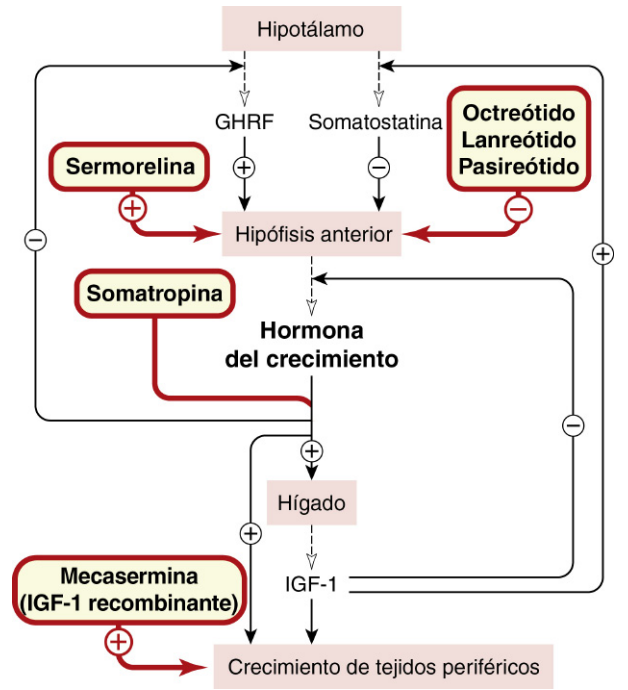


Fig. 33.2 Control de la secreción de hormona del crecimiento y sus acciones. Los fármacos se representan en recuadros con borde rojo. GHRF, somatoliberina; IGF-1, factor seudoinsulínico de crecimiento 1.

El **lanreótido** y el **pasireótido** tienen efectos similares. El primero se utiliza para tratar tumores tiroideos, mientras que el segundo, un análogo particularmente potente, se emplea en el tratamiento del *síndrome de Cushing* cuando la cirugía es inapropiada o fracasa.

HORMONA LIBERADORA DE GONADOTROPINAS

La hormona liberadora de gonadotropinas es un decapéptido que hace que las células gonadótropas liberen *hormona foliculoestimulante* y *hormona luteinizante*. La **gonadorelina**[2] y sus análogos (**buserelina**, **goserelina**, **leuprorelina**, **nafarelina** y **triptorelina**) se usan fundamentalmente en el tratamiento de la infertilidad y de algunos tumores dependientes de hormonas (v. capítulo 35).

FACTOR LIBERADOR DE SOMATOTROPINA (SOMATOLIBERINA)

El factor liberador de somatotropina (GHRF) es un péptido de 44 aminoácidos. La principal acción del GHRF se esquematiza en la figura 33.2. Se ha desarrollado un análogo, la **sermorelina,** para realizar pruebas diagnósticas sobre la secreción de somatotropina. Por vía intravenosa, subcutánea o intranasal, provoca una secreción de somatotropina en unos minutos y concentraciones máximas en 1 h. Su acción es selectiva sobre las células somatótropas de la hipófisis anterior y no libera ninguna otra hormona hipofisaria. Los efectos adversos son poco frecuentes.

HORMONA LIBERADORA DE TIROTROPINA (TIROLIBERINA)

La tiroliberina (TRH) hipotalámica libera hormona estimulante de la tiroides (TSH) a partir de las células tirótropas.

▼ La **protirelina** es una TRH sintética que se emplea para el diagnóstico de los trastornos tiroideos (v. capítulo 34). Administrada por vía intravenosa a sujetos normales, produce un aumento de la concentración plasmática de TSH, mientras que en los pacientes con hipertiroidismo la respuesta a la protirelina se amortigua debido a que la elevada concentración de tiroxina en la sangre ejerce una retroalimentación negativa sobre la hipófisis anterior. Lo contrario ocurre en el hipotiroidismo, en el que el defecto radica en la propia tiroides. Su uso ha sido recientemente suspendido en el Reino Unido.

FACTOR LIBERADOR DE CORTICOTROPINA

El factor liberador de corticotropina (CRF) es un péptido que estimula la liberación de **hormona adrenocorticótropa** (ACTH, corticotropina) y endorfina β por las células corticótropas de la hipófisis anterior. El CRF actúa sinérgicamente con la *hormona antidiurética* (ADH; arginina-vasopresina) y tanto su acción como su liberación son inhibidas por los *glucocorticoides* (v. fig. 33.4). Se han empleado preparaciones sintéticas para evaluar la capacidad de secreción de ACTH por la hipófisis, así como para estudiar si la deficiencia de ACTH obedece a un trastorno hipofisario o hipotalámico. Igualmente se ha utilizado para evaluar las funciones hipotalámica e hipofisaria después del tratamiento del síndrome de Cushing (v. fig. 33.7).

HORMONAS DE LA HIPÓFISIS ANTERIOR

Las principales hormonas de la hipófisis anterior se presentan en la tabla 33.1. Las gonadotropinas se estudian en detalle en el capítulo 35 y la TSH en el capítulo 34. Las acciones de las restantes se resumen a continuación.

HORMONA DEL CRECIMIENTO (SOMATOTROPINA)

La somatotropina es sintetizada por las células somatótropas y constituye la hormona hipofisaria más abundante. La secreción de somatotropina es alta en el recién nacido, a los 4 años disminuye a un nivel intermedio, que se mantiene hasta después de la pubertad, y luego desciende más aún. La hormona del crecimiento **(somatotropina)** recombinante humana se usa en el tratamiento de defectos del crecimiento y trastornos del desarrollo.

[2]En este contexto, el sufijo «-relina» se aplica a péptidos que estimulan la liberación de hormonas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 33.1 Hormonas secretadas por el hipotálamo y la hipófisis anterior y fármacos relacionados

Factor/hormona hipotalámico	Efecto sobre la hipófisis anterior	Principales efectos de la hormona hipofisaria anterior
Corticoliberina (CRF)	Libera corticotropina (ACTH; hormona adrenocorticótropa) Análogo: tetracosactida	Estimula la secreción de hormonas corticosuprarrenales (sobre todo glucocorticoides); mantiene la integridad de la corteza suprarrenal
Tiroliberina (TRH) *Análogo:* protirelina	Libera tirotropina (TSH; hormona estimulante de la tiroides)	Estimula la síntesis y secreción de hormonas tiroideas; mantiene la integridad de la glándula tiroides
Factor liberador de hormona del crecimiento (GHRF, somatoliberina) *Análogo:* sermorelina	Libera somatotropina (GH; hormona del crecimiento) *Análogo:* somatropina	Regula el crecimiento, en parte directamente y en parte a través de la síntesis de somatomedinas en el hígado y otros lugares; aumenta la síntesis de proteínas, incrementa la glucemia y estimula la lipólisis
Factor inhibidor de la liberación de somatotropina (somatostatina) *Análogos:* octreótido, lanreótido	Inhibe la liberación de GH	Previene el efecto mencionado, así como la liberación de TSH
Hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) *Análogos*: «análogos de la gonadorelina»: buserelina, goserelina, leuprorelina, nafarelina, triptorelina	Libera hormona foliculoestimulante (FSH; v. capítulo 35)	Estimula el crecimiento del óvulo y el folículo de Graaf (en la mujer) y la gametogénesis (en el hombre); junto con la LH, estimula la secreción de estrógenos a lo largo del ciclo menstrual y de progesterona en la segunda mitad
	Libera hormona luteinizante (LH) u hormona estimulante de las células intersticiales (v. capítulo 35)	Estimula la ovulación y el desarrollo del cuerpo lúteo; junto con la FSH, estimula la secreción de estrógenos y progesterona a lo largo del ciclo menstrual. En el hombre, regula la secreción de testosterona
Factor liberador de prolactina (PRF)	Libera prolactina	Junto con otras hormonas, la prolactina estimula el desarrollo del tejido mamario durante el embarazo; estimula la producción de leche en el período posparto
Factor inhibidor de la liberación de prolactina (probablemente dopamina)	Inhibe la liberación de prolactina	Previene los efectos mencionados arriba
Factor liberador de melanotropina (MSH)	Libera MSH-α, -β y -γ	Favorece la formación de melanina, que causa el oscurecimiento de la piel; la MSH es antiinflamatoria y ayuda a regular el apetito/alimentación
Factor inhibidor de la liberación de MSH	Inhibe la liberación de MSH-α, -β y -γ	Previene los efectos mencionados arriba.

Regulación de la secreción

La secreción de somatotropina está regulada por el GHRF hipotalámico, modulado por la somatostatina, tal como se ha descrito anteriormente y se representa en la figura 33.2. La «grelina» es otro péptido que también estimula la secreción de la hormona del crecimiento; se libera en el estómago y el páncreas, y participa en el control del apetito y el peso corporal (capítulo 32). Uno de los mediadores del efecto de la somatotropina, el *factor de crecimiento seudoinsulínico 1* (IGF-1), que es liberado por el hígado, posee un efecto inhibidor sobre la secreción de hormona de crecimiento al estimular la liberación de somatostatina por el hipotálamo.

La liberación de somatotropina, como la de otras secreciones de la hipófisis anterior, es pulsátil, y su concentración plasmática oscila entre 10 y 100 veces. Estos picos se producen repetidamente a lo largo del día y la noche y reflejan cambios del control hipotalámico. El sueño profundo es un potente estímulo de la secreción de somatotropina, sobre todo en los niños.

Acciones

El principal efecto de la hormona del crecimiento (y sus análogos) consiste en estimular el crecimiento normal. Para ello afecta a muchos tejidos, actuando en combinación con otras hormonas secretadas por la tiroides, las gónadas y la corteza suprarrenal. Estimula la síntesis hepática de los IGF –también conocidos como *somatomedinas*–, mediadores de la mayoría de sus efectos anabólicos. El IGF-1 (mediador principal) interviene en muchos de estos efectos anabólicos, y estimula la captación de aminoácidos y la síntesis proteica en el músculo esquelético y en los cartílagos epifisarios de los huesos largos. Los receptores del IGF-1 están presentes en muchos tipos de células, entre ellos los hepatocitos y los adipocitos.

Trastornos de la producción y aplicación clínica

La carencia (o disminución de su efecto) de la hormona del crecimiento provoca *enanismo hipofisario*. En este trastorno, debido a falta de GHRF o déficit en la generación o la acción del IGF, el cuerpo mantiene sus proporciones normales. La

hormona del crecimiento se utiliza terapéuticamente en estos pacientes (a menudo, niños) y en la talla baja asociada al trastorno cromosómico denominado *síndrome de Turner*. De igual modo, se emplea para corregir la baja estatura en niños con insuficiencia renal crónica.

Los humanos son insensibles a la hormona del crecimiento de otras especies, por lo que clínicamente debe emplearse hormona del crecimiento humana (hGH). Esta solía obtenerse a partir de cadáveres, pero ello dio lugar a la propagación de la *enfermedad de Creutzfeldt-Jakob*, un trastorno neurodegenerativo mediado por priones (capítulo 40). Actualmente se elabora mediante técnicas de ADN recombinante (somatropina), lo cual evita este riesgo. Puede lograrse un crecimiento lineal satisfactorio mediante la administración de somatropina por vía subcutánea entre seis y siete veces a la semana y el tratamiento es más eficaz cuando se instaura precozmente.

La hGH es también empleada ilegalmente por algunos deportistas (v. capítulo 58) para aumentar su masa muscular. Las grandes dosis administradas en estos casos tienen importantes efectos secundarios, como alteraciones del desarrollo óseo y cardiomegalia. Asimismo, se ha usado como medio para combatir los cambios corporales de la vejez. Se han observado aumentos de la masa muscular en ensayos clínicos, aunque sin mejora funcional.

El IGF-1 recombinante humano **(mecasermina)** también se utiliza en el tratamiento del crecimiento insuficiente en niños que carecen de cantidades adecuadas de esta hormona.

La síntesis excesiva de somatotropina en niños provoca *gigantismo*. La producción excesiva en adultos, generalmente como consecuencia de un tumor hipofisario benigno, origina acromegalia, caracterizada por el crecimiento, fundamentalmente, de la mandíbula y de las manos y los pies. El agonista dopaminérgico **bromocriptina** y el octreótido pueden aliviar la enfermedad. Otro fármaco con aplicaciones útiles es el **pegvisomant,** un análogo modificado de la hormona del crecimiento elaborada mediante tecnología recombinante que es un antagonista altamente selectivo de las acciones de esta hormona.

PROLACTINA

La prolactina es secretada por las células lactótropas (mamótropas) de la hipófisis anterior. Estas células abundan en esta glándula y su número aumenta durante el embarazo, probablemente por influencia de los estrógenos.

Regulación de la secreción

La secreción de prolactina queda bajo el control inhibidor tónico de la dopamina liberada por el hipotálamo, que actúa sobre receptores D_2 de las células lactótropas (fig. 33.3; v. tabla 33.1). El principal estímulo para la liberación de prolactina es la succión: en ratas, el olor y los sonidos de las crías hambrientas también son desencadenantes eficaces. Los reflejos nerviosos procedentes de la mama pueden estimular la secreción hipotalámica de un factor liberador de prolactina. Algunos posibles candidatos a estos factores son la TRH y la **oxitocina.** Los estrógenos aumentan tanto la secreción de prolactina como la proliferación de las células lactótropas a través de la liberación, por una subpoblación de células lactótropas, del neuropéptido *galanina*. Los antagonistas de la dopamina (utilizados sobre todo como antipsicóticos; v. capítulo 46) son potentes estimulantes de la liberación de prolactina, mientras que agonistas como la **bromocriptina** (capítulos 39 y 46) suprimen la liberación de prolactina. La bromocriptina se utiliza también en la enfermedad de Parkinson (capítulo 40).

Acciones

El receptor de prolactina es un receptor relacionado con los receptores de citocinas y con un solo dominio transmembrana. Se conocen diversas isoformas y variantes de empalme. Estos receptores no están solo presentes en la glándula mamaria, sino que están ampliamente distribuidos en órganos como el

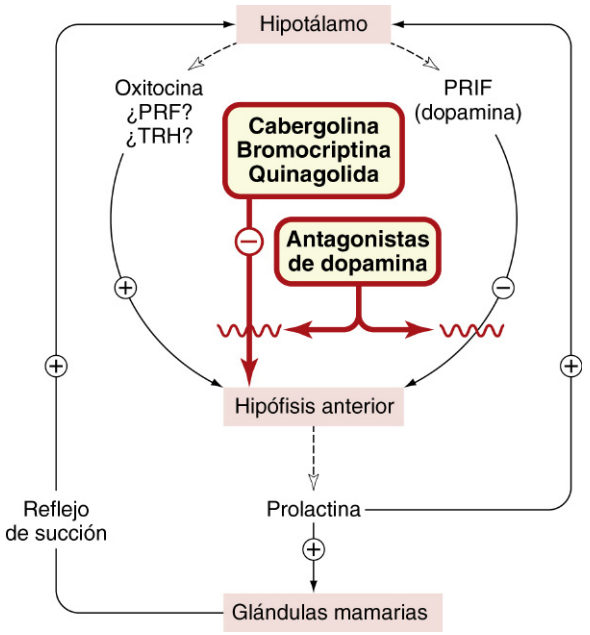


Fig. 33.3 Control de la secreción de prolactina. Los fármacos se muestran en recuadros con borde rojo. PRF, factor liberador de prolactina; PRIF, factor inhibidor de la liberación de prolactina; TRH, tiroliberina.

encéfalo, los ovarios, el corazón y los pulmones, y en el sistema inmunitario. La principal función de la prolactina en las mujeres es el control de la producción de leche. Tras el parto, la concentración de prolactina aumenta y comienza la lactancia. Su mantenimiento depende de la succión (v. anteriormente), que induce un aumento de la secreción de prolactina de 10 a 100 veces en menos de 30 min.

La prolactina, junto con otras hormonas, es la responsable de la proliferación y diferenciación del tejido mamario durante la gestación. También inhibe la liberación de gonadotropinas y la respuesta de los ovarios a estas hormonas trópicas. Esta es una de las razones por las que no suele producirse la ovulación durante la lactancia y se cree que constituye un mecanismo anticonceptivo natural.

▼Según una hipótesis bastante atractiva, la elevada concentración de prolactina después del parto refleja su función biológica de hormona «maternal». Se pueden inducir en aves, ratones y conejos conductas de incubación y construcción de nido mediante inyecciones de prolactina. La prolactina también ejerce efectos aparentemente no relacionados con estas funciones, como la estimulación de la mitogénesis en los linfocitos. Hay indicios de que también podría intervenir en la regulación de las respuestas inmunitarias.

Modificación de la secreción de prolactina

La prolactina no se utiliza clínicamente. La bromocriptina, un agonista de los receptores de dopamina, se usa para disminuir la secreción excesiva de prolactina *(hiperprolactinemia)*. Se absorbe bien por vía oral y la concentración máxima se alcanza a las 2 h. Los efectos adversos comprenden náuseas y vómitos. También puede producir mareos, estreñimiento e hipotensión postural. La **cabergolina** y la **quinagolida** son similares.

CORTICOTROPINA

La corticotropina (ACTH) se secreta en la hipófisis anterior y controla la síntesis y liberación de glucocorticoides en la corteza suprarrenal (v. tabla 33.1). Se trata de una hormona polipeptídica de 39 aminoácidos derivada del precursor *proopiomelanocortina*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

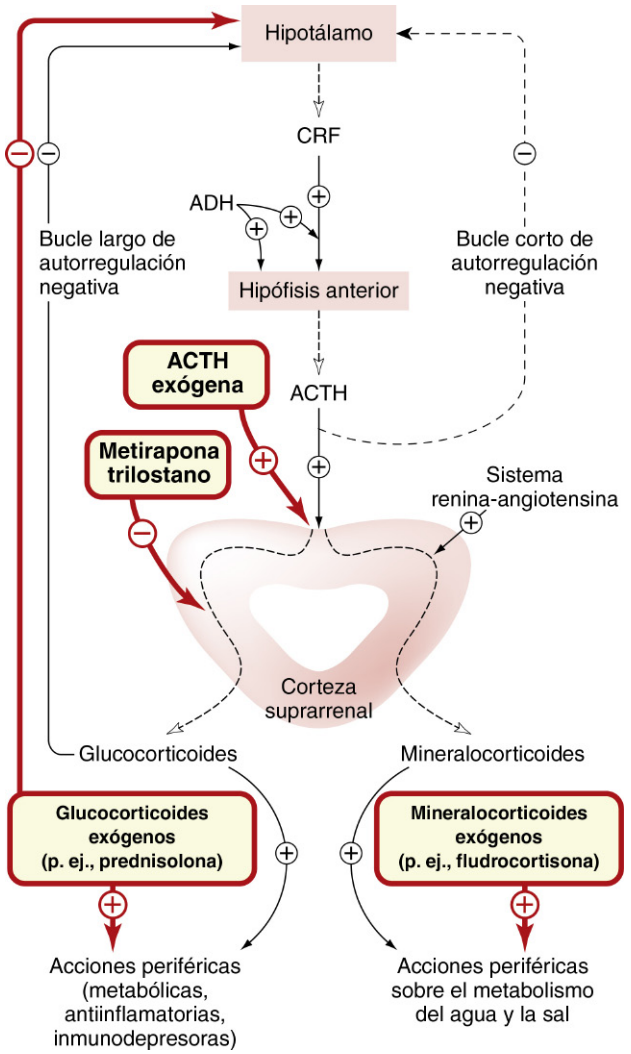


Fig. 33.4 Regulación de la síntesis y secreción de los corticoesteroides suprarrenales. El bucle largo de retroalimentación negativa es más importante que el corto (líneas discontinuas). La corticotropina (ACTH) ejerce solo un efecto mínimo sobre la síntesis de mineralocorticoides. Los fármacos se muestran en recuadros con borde rojo. ADH, hormona antidiurética (vasopresina); CRF, factor liberador de corticotropina.

Aplicaciones clínicas de la bromocriptina

- Interrupción de la lactancia.
- Tratamiento de la galactorrea (es decir, la lactancia no puerperal en ambos sexos) por secreción excesiva de prolactina.
- Tratamiento de tumores hipofisarios secretores de prolactina (prolactinomas).
- En el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (capítulo 40) y la acromegalia.

(POMC) por escisión proteolítica secuencial. Un déficit en la acción de la ACTH por defectos en su receptor o en las vías de señalización intracelular puede dar lugar a una grave deficiencia de glucocorticoides (Chan et al., 2008). La figura 33.4 muestra la regulación de la secreción de ACTH.

▼Esta hormona ocupa (junto con la cortisona) una destacada posición en la historia del tratamiento antiinflamatorio gracias a los estudios de Hench et al. en los años cuarenta, quienes observaron por primera vez que ambas sustancias tenían efectos antiinflamatorios en pacientes afectados por un trastorno reumatoide. Atribuyeron el efecto de la ACTH a la estimulación de la corteza suprarrenal, aunque de manera sorprendente también presenta acciones antiinflamatorias por sí misma a través de la activación de receptores de melanocortina (MC_3) en los macrófagos (Getting et al., 2002).

La corticotropina no se utiliza en la clínica, dado que desarrolla una acción menos predecible que la de los glucocorticoides y puede inducir la síntesis de anticuerpos. La **tetracosactida (tetracosactrina),** un polipéptido sintético formado por los primeros 24 residuos de la ACTH humana, presenta idénticas limitaciones, aunque hoy en día se utiliza ampliamente en lugar de aquella para evaluar la competencia de la corteza suprarrenal.

Los glucocorticoides disminuyen la concentración sanguínea de ACTH; en esto se basa la *prueba de supresión con* ***dexametasona.***

Acciones

A través de los receptores MC_2, la tetracosactida y la ACTH ejercen dos efectos sobre la corteza suprarrenal:

- Estimulación de la síntesis y liberación de glucocorticoides. Este efecto se produce unos minutos después de la inyección y los consiguientes efectos biológicos son los de los esteroides liberados.
- Acción trófica sobre las células de la corteza suprarrenal y regulación de los niveles de enzimas clave de la síntesis de esteroides mitocondriales. La pérdida de este efecto explica la atrofia suprarrenal provocada por la administración crónica de glucocorticoides que suprimen la secreción de ACTH.

La principal utilidad de la tetracosactida se encuentra en el diagnóstico de la insuficiencia corticosuprarrenal. El fármaco se administra por vía intramuscular y más tarde se determina la concentración plasmática de hidrocortisona mediante radioinmunoanálisis.

MELANOTROPINA (MSH)

Las MSH-α, -β y -γ son hormonas peptídicas de estructura similar a la ACTH y se forman a partir del mismo precursor. En conjunto, estos péptidos se conocen como *melanocortinas,* ya que el primer efecto que se reconoció fue la estimulación de la síntesis de melanina por células cutáneas especializadas llamadas *melanocitos*. Por tanto, tienen una función clave en la determinación del color de la piel y el pelo, así como en la capacidad de bronceado tras la exposición a la luz ultravioleta.

La hormona estimulante de los melanocitos actúa sobre receptores de melanocortina, de los cuales se han clonado cinco tipos ($MC_{1\text{-}5}$). Son receptores acoplados a proteínas G (GPCR) que activan la síntesis del AMPc. La formación de melanina está controlada por el receptor MC_1. La producción excesiva de MSH-α puede provocar una proliferación anormal de los melanocitos y predisponer al melanoma.

▼Las melanocortinas muestran otros muchos efectos biológicos. Por ejemplo, la MSH-α inhibe la liberación de interleucina (IL) 1β y de factor de necrosis tumoral (TNF) α, reduce la infiltración neutrófila y muestra actividad antiinflamatoria y antipirética. Las concentraciones de MSH-α están aumentadas en el líquido sinovial de los pacientes con artritis reumatoide. Los receptores MC_1 y MC_3 median el efecto inmunomodulador de la MSH. La inyección central de MSH-α induce cambios en el comportamiento animal, tales como aumento de las actividades de acicalamiento y la actividad sexual y la disminución de la ingesta de alimento mediante la acción de los receptores MC_4, y los agonistas de estos se están investigando como potenciales tratamientos de la obesidad y la disfunción eréctil.

La inyección intracerebroventricular o intravenosa de γ-MSH eleva la presión arterial, la frecuencia cardíaca y el flujo sanguíneo cerebral. Es probable que estos efectos también estén mediados por el receptor MC_4.

Se han descubierto en tejidos humanos dos ligandos naturales de los receptores MC (la *proteína señalizadora del agutí* y el *péptido relacionado con el agutí,* denominados en conjunto proteínas *agutí*). Se trata de proteínas que antagonizan competitivamente el efecto de la MSH sobre los receptores de melanocortina.

Hipófisis anterior e hipotálamo

- La hipófisis anterior secreta hormonas que regulan:
  - La liberación de *glucocorticoides* por la corteza suprarrenal.
  - La liberación de hormonas *tiroideas*.
  - La liberación de hormonas sexuales: la *ovulación* en mujeres y la *espermatogénesis* en hombres.
  - El *crecimiento*.
  - La estructura y función de las *glándulas mamarias*.
- Cada hormona de la hipófisis anterior es regulada por un factor liberador hipotalámico específico. Mecanismos de retroalimentación controlan la liberación de estos factores. Las sustancias disponibles para uso clínico son:
  - *Factor liberador de hormona del crecimiento* **(sermorelina)** y análogos de la hormona del crecimiento **(somatropina).**
  - *Factor liberador de tirotropina* **(protirelina)** y hormona estimulante de la tiroides (tirotropina; utilizada en pruebas de función tiroidea).
  - **Octreótido** y **lanreótido,** análogos de la ***somatostatina,*** que inhiben la liberación de gonadotropina.
  - *Factor liberador de corticotropina,* utilizado con fines diagnósticos.
  - *Factor liberador de gonadotropina*, ***gonadorelina*** *y análogos*. Se usan para tratar la infertilidad y ciertos carcinomas.

Corticotropina y corticoides suprarrenales

- La corticotropina (ACTH; **tetracosactrina, tetracosactida**) estimula la síntesis y liberación de glucocorticoides (p. ej., **hidrocortisona**), así como algunos andrógenos por la corteza suprarrenal.
- El factor liberador de corticotropina (CRF) del hipotálamo regula la liberación de ACTH y es regulado, a su vez, por factores nerviosos y por la retroalimentación negativa de los glucocorticoides plasmáticos.
- La liberación de mineralocorticoides (p. ej., aldosterona) por la corteza suprarrenal es controlada por el sistema renina-angiotensina-aldosterona.

HIPÓFISIS POSTERIOR

La hipófisis posterior (neurohipófisis) está formada en gran parte por las terminaciones de las neuronas de los núcleos *supraóptico* y *paraventricular* del hipotálamo. Sus axones forman la *vía hipotálamico-hipofisaria* y las fibras finalizan en terminaciones nerviosas ensanchadas y en estrecho contacto con los capilares de la hipófisis posterior (v. fig. 33.1). Los péptidos sintetizados en los núcleos hipotalámicos descienden por los axones hasta la hipófisis posterior, donde son almacenados y, finalmente, secretados al torrente sanguíneo.

Las dos principales hormonas de la hipófisis posterior son la **oxitocina** (que contrae el músculo liso uterino; v. capítulo 35) y la **vasopresina** (hormona antidiurética, ADH; v. capítulos 22 y 29). Ambas son nonapéptidos cíclicos con considerable homología entre ellas. Se han sintetizado diversos péptidos similares que varían en sus propiedades antidiuréticas, vasopresoras y oxitócicas (estimulantes uterinos).

Hipófisis posterior

- La hipófisis posterior secreta:
  - Oxitocina (v. capítulo 35).
  - Hormona antidiurética **(vasopresina),** que actúa sobre los receptores V_2 del túbulo distal renal, donde incrementa la reabsorción de agua, y, en concentraciones mayores, sobre los receptores V_{1A}, lo que provoca vasoconstricción. También participa en el control de la secreción de corticotropina.
- Las sustancias disponibles para uso clínico son la **vasopresina** y sus análogos **desmopresina, felipresina** y **terlipresina.**

Aplicaciones clínicas de la hormona antidiurética (vasopresina) y sus análogos

- Diabetes insípida: **desmopresina.**
- Tratamiento inicial de las varices esofágicas sangrantes: **vasopresina, terlipresina, felipresina.** (También se utiliza el **octreótido,** un análogo de la somatostatina, aunque el tratamiento principal es la escleroterapia mediante inyección directa de un esclerosante por vía endoscópica.)
- Prevención de hemorragias en la hemofilia (p. ej., antes de una extracción dental): **vasopresina, desmopresina** (aumentan la concentración de factor VIII).
- La **felipresina** se utiliza como vasoconstrictor junto con anestésicos locales (v. capítulo 43).
- La **desmopresina** se emplea en la enuresis nocturna persistente en niños mayores y adultos.

VASOPRESINA

Regulación de la secreción y función fisiológica

La vasopresina liberada por la hipófisis posterior tiene una gran importancia en el control de la cantidad de agua del organismo, a través de sus efectos sobre la porción distal de la nefrona y los túbulos colectores renales (v. capítulo 29). Los núcleos hipotalámicos controlan el equilibrio del agua y se sitúan muy cerca de los núcleos que sintetizan y secretan vasopresina.

Uno de los principales estímulos para la liberación de vasopresina es el aumento de la osmolalidad plasmática (que produce sensación de sed). La disminución del volumen de sangre circulante *(hipovolemia)* es otro, y este estímulo procede de los receptores de estiramiento del sistema cardiovascular o de la liberación de angiotensina. La *diabetes insípida* es una enfermedad en la que se producen grandes volúmenes de orina diluida, debido a la reducción o la ausencia de secreción de vasopresina, o bien a una menor sensibilidad del riñón a esta hormona.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Receptores de la vasopresina

Se han identificado tres tipos de receptores: V_{1A}, V_{1B} y V_2. Todos ellos son GPCR. Los V_2 estimulan la adenilato ciclasa, que media las principales acciones fisiológicas de la vasopresina en el riñón, mientras que los receptores V_{1A} y V_{1B} están acoplados al sistema fosfolipasa C/trifosfato de inositol.

El receptor de oxitocina (receptor OT) es también un GPCR, cuyo mecanismo de transducción consiste fundamentalmente en la estimulación de la fosfolipasa C, si bien ejerce asimismo una acción secundaria sobre la adenilato ciclasa. La vasopresina es agonista parcial en los OT, aunque sus efectos se ven limitados por la distribución de los receptores que, según se deduce de su efecto clásico sobre el útero gestante, es alta en miometrio, endometrio, glándula mamaria y ovario. Las acciones centrales de la oxitocina (y la vasopresina) han sido también objeto de atención, ya que aparentemente se relacionan con el «vínculo de pareja» y otras interacciones psicosociales.[3]

Acciones

Acciones renales

La vasopresina se fija a receptores V_2 de la membrana basolateral de las células del túbulo distal y los conductos colectores de la nefrona. Su principal efecto en el conducto colector consiste en aumentar la velocidad de inserción de canales de agua *(acuaporinas)* en la membrana luminal, por lo que aumenta la permeabilidad de la membrana al agua (v. capítulo 29). También activa transportadores de urea y aumenta transitoriamente la absorción de Na^+, sobre todo en el túbulo distal.

Diversos fármacos influyen en la acción de la vasopresina. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y la **carbamacepina** potencian el efecto de la vasopresina; el **litio,** la **colchicina** y los **alcaloides de la vinca** lo reducen. Los efectos de estos dos últimos se deben a su acción sobre los microtúbulos, necesarios para la translocación de los canales de agua. Los antagonistas **demeclociclina** y **tolvaptán** contrarrestan los efectos de la vasopresina sobre los receptores V_2 en los túbulos renales y se emplean para tratar la retención de agua combinada con pérdida urinaria de sal (y consiguientemente *hiponatremia*), debidas a secreción excesiva de la hormona. Este *síndrome de secreción inadecuada de ADH* (SIADH) se asocia a neoplasias malignas de pulmón u otras localizaciones o a lesión craneal. Se está investigando el uso de antagonistas específicos de receptores V_2 en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (capítulo 22).

Otras acciones extrarrenales

La vasopresina provoca la contracción del músculo liso, sobre todo en el sistema cardiovascular, a través de su acción sobre los receptores V_{1A} (v. capítulo 22). La afinidad de la vasopresina por estos receptores es menor que para los receptores V_2 y, por ello, los efectos en el músculo liso solo se observan con dosis mayores que las que influyen en el riñón. La vasopresina estimula también la agregación plaquetaria y la movilización de factores de la coagulación. Su liberación a la circulación portal hipofisaria estimula la liberación de ACTH por la hipófisis anterior, a través de receptores V_{1B} (v. fig. 33.4). En el SNC, se cree que la vasopresina, como la oxitocina, desempeña alguna función en la conducta emocional y social.

Aspectos farmacocinéticos

La vasopresina, además de varios análogos peptídicos, se utiliza en la clínica en el tratamiento de la diabetes insípida o como molécula vasoconstrictora. Varios análogos se han desarrollado con el fin de aumentar la duración de su acción y modificar la potencia relativa entre los receptores V_1 y V_2.

Los principales fármacos con uso clínico son:

- La propia vasopresina, duración de acción corta, débil selectividad por los receptores V_2, administrada mediante inyección subcutánea o intramuscular o en infusión intravenosa.
- La **desmopresina;** mayor duración de acción, selectiva por V_2 y, por lo tanto, menores efectos presores; puede administrarse por diferentes vías incluido el aerosol nasal.
- La **terlipresina;** mayor duración de acción, acción vasoconstrictora débil pero prolongada y mínimo efecto antidiurético.
- La **felipresina;** un vasoconstrictor de acción breve que se inyecta con anestésicos locales como la **prilocaína** para prolongar su acción (v. capítulo 43).

La vasopresina se elimina rápidamente; su semivida plasmática es inferior a 10 min y la duración de su efecto es breve. Es metabolizada por peptidasas tisulares y se elimina en un 33% por el riñón. La desmopresina sufre una menor degradación por peptidasas y su semivida plasmática es de 75 min.

Efectos adversos

Los efectos adversos son escasos y, en su mayoría, de naturaleza cardiovascular: la vasopresina intravenosa puede dar lugar a un espasmo de las arterias coronarias con la consiguiente angina, aunque el riesgo de ello puede reducirse al mínimo si los péptidos antidiuréticos se administran por vía intranasal.

CORTEZA SUPRARRENAL

Las glándulas suprarrenales se componen de dos partes: la *médula,* en el interior, que secreta catecolaminas (v. capítulo 9), y la *corteza,* en el exterior, la cual secreta esteroides suprarrenales. La corteza comprende tres zonas concéntricas: la *zona glomerular* (la capa más externa), que sintetiza mineralocorticoides; la *zona fascicular,* que sintetiza glucocorticoides, y la *zona reticular,* que produce precursores de andrógenos. Los principales esteroides suprarrenales son los que poseen actividad glucocorticoide y mineralocorticoide.[4] La secreción de andrógenos (v. capítulo 35) por la corteza no se aborda en este capítulo.

Los mineralocorticoides regulan el equilibrio hidroelectrolítico y la principal hormona endógena es la *aldosterona*. Los glucocorticoides actúan sobre el metabolismo intermediario y afectan al de los hidratos de carbono y las proteínas, además de ejercer un potente efecto regulador sobre los mecanismos de defensa del huésped (capítulos 6 y 26). La corteza suprarrenal sintetiza una mezcla de glucocorticoides; la hormona más relevante en el ser humano es la *hidrocortisona* (la cual recibe también el nombre de *cortisol*) y en los roedores, la *corticosterona*. Las acciones de los mineralocorticoides y los glucocorticoides no están separadas por completo en los esteroides naturales, de modo que algunos glucocorticoides ejercen un efecto significativo sobre el equilibrio hidroelectrolítico. De hecho, la hidrocortisona y la aldosterona son equiactivas sobre los receptores de mineralocorticoides; sin embargo, en tejidos sensibles a mineralocorticoides como el riñón la acción de la *11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa* transforma la hidrocortisona

[3] La oxitocina se libera durante el parto, la lactancia y el orgasmo, y se ha constatado que refuerza la confianza y el comportamiento prosocial. Ello le ha valido, en la prensa rosa y en los foros de Internet que se ocupan de esas cuestiones, el apelativo, ciertamente petulante, de «hormona del amor» o «del cariño».

[4] Así llamados porque los primeros investigadores que los estudiaron observaron que dos fracciones crudas de extractos de glándula suprarrenal producían cambios en la glucemia o en la retención de agua y sal.

Tabla 33.2 Comparación entre los principales corticoides empleados en tratamientos sistémicos (tomando como referencia la hidrocortisona)

Compuesto	Afinidad relativa por los receptores[a]	Potencia relativa aproximada en el uso clínico		Duración de acción tras una dosis oral[b]	Observaciones
		Antiinflamatoria	*Retención de sodio*		
Hidrocortisona	1	1	1	Corta	Fármaco de elección para el tratamiento sustitutivo (cortisol)
Cortisona	Profármaco	0,8	0,8	Corta	Barata; inactiva hasta que es convertida en hidrocortisona; no se utiliza como antiinflamatorio debido a sus efectos mineralocorticoides
Deflazacort	Profármaco	3	¿?	Corta	Convertida por las esterasas plasmáticas en el metabolito activo Utilidad similar a la de prednisolona
Prednisolona	2,2	4	0,8	Intermedia	Fármaco de elección cuando se desean efectos antiinflamatorios e inmunodepresores sistémicos
Prednisona	Profármaco	4	0,8	Intermedia	Inactiva hasta que es convertida en prednisolona
Metilprednisolona	11,9	5	Mínima	Intermedia	Antiinflamatoria e inmunodepresora
Triamcinolona	1,9	5	Nula	Intermedia	Relativamente más tóxica que otras
Dexametasona	7,1	27	Mínima	Larga	Antiinflamatoria e inmunodepresora, se utiliza sobre todo cuando no es conveniente la retención de agua (p. ej., edema cerebral); fármaco de elección para la supresión de la síntesis de ACTH
Betametasona	5,4	27	Insignificante	Larga	Antiinflamatoria e inmunodepresora, se utiliza sobre todo cuando no es conveniente la retención de agua
Fludrocortisona	3,5	15	150	Corta	Fármaco de elección cuando se desean efectos mineralocorticoides
Aldosterona	0,38	Nula	500	–	Mineralocorticoide endógeno

[a]Datos obtenidos en células de pulmón fetal humano.
[b]Duración de acción (semividas en horas): corta, 8-12; intermedia, 12-36; larga, 36-72. Algunos fármacos son inactivos hasta que se convierten en compuestos activos *in vivo* y, en consecuencia, presentan una afinidad poco significativa por el receptor de glucocorticoides.
(Datos de afinidad relativa obtenidos de Baxter y Rousseau, 1979.)

en el metabolito inactivo *cortisona*,[5] lo que evita que el tejido responda a la hidrocortisona.

Con excepción de la *terapia sustitutiva,* los glucocorticoides se utilizan más a menudo por sus acciones antiinflamatoria e inmunodepresora (v. capítulo 26). En estas situaciones, sus acciones metabólicas y de otro tipo se consideran efectos secundarios indeseables. Se han desarrollado corticoides sintéticos en los que ha sido posible separar en cierta medida los efectos glucocorticoides de los mineralocorticoides (tabla 33.2), pero no ha sido posible separar los efectos antiinflamatorios del resto de efectos de los glucocorticoides.

▼ La glándula suprarrenal desempeña una función imprescindible para la vida, de modo que los animales carentes de esta estructura solamente sobreviven en condiciones muy controladas. En el ser humano, una deficiencia de la síntesis de corticoides, conocida como *enfermedad de Addison,* se caracteriza por debilidad muscular, hipotensión arterial, depresión, anorexia, pérdida de peso e hipoglucemia. La enfermedad de Addison puede ser de etiología autoinmunitaria o deberse a la destrucción de la glándula por enfermedades inflamatorias crónicas como la tuberculosis.

Cuando los corticoides se producen en exceso, el cuadro clínico depende del esteroide predominante. Una actividad glucocorticoide excesiva provoca el *síndrome de Cushing,* cuyas manifestaciones se detallan en la figura 33.7, más adelante. Este síndrome puede deberse a una hipersecreción por las glándulas suprarrenales o a la administración prolongada de glucocorticoides. Una síntesis excesiva de mineralocorticoides origina retención de Na^+ y pérdida de K^+. Esto puede obedecer a una hiperactividad de las suprarrenales o a tumores de estas glándulas (*hiperaldosteronismo primario* o *síndrome de Conn,* una causa poco frecuente pero importante de hipertensión arterial; v. capítulo 22), o a una activación excesiva del sistema renina-angiotensina, como sucede en las nefropatías, la cirrosis hepática o la insuficiencia cardíaca congestiva *(hiperaldosteronismo secundario).*

[5]Sorprendentemente, los trabajos clásicos de Hench et al. demostraron en el año 1949 que la cortisona disponía de una potente actividad antiinflamatoria. Esta supuesta anomalía obedecía a la presencia de una isoforma de 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa en algunos tejidos que transformaba de nuevo este esteroide en cortisol (es decir, hidrocortisona), lo que restablecía su actividad biológica.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

GLUCOCORTICOIDES

Síntesis y liberación

Los glucocorticoides no se almacenan en las glándulas suprarrenales, pero son sintetizados bajo la influencia de la ACTH circulante secretada por la hipófisis anterior (v. fig. 33.4), y liberados según un patrón pulsátil a la sangre. Aunque siempre están presentes en ella, existe un ritmo circadiano bien definido en su secreción en humanos sanos, siendo la concentración sanguínea neta más elevada a primera hora de la mañana, con una disminución gradual a lo largo del día y alcanzándose un mínimo al anochecer o durante la noche. La propia secreción de ACTH, también de naturaleza pulsátil, es regulada por el CRF liberado por el hipotálamo y por la vasopresina procedente de la hipófisis posterior. Por su parte, la liberación de ACTH y CRF es inhibida de forma refleja por el consiguiente incremento de las concentraciones de glucocorticoides en sangre.

Los péptidos opioides también ejercen un control inhibidor tónico sobre la secreción del CRF, al igual que factores psicológicos y estímulos como el calor o el frío excesivos, los traumatismos o las infecciones. Este es el mecanismo principal a través del cual se produce la activación del eje HHS como respuesta a las amenazas percibidas en el ambiente externo.

El colesterol es la molécula precursora de los glucocorticoides (fig. 33.5). La conversión inicial del colesterol en *pregnenolona*, el paso limitante de la velocidad de síntesis, está regulado por la ACTH. Algunas de las reacciones biosintéticas pueden ser inhibidas por fármacos, lo que resulta útil en el tratamiento de la enfermedad de Cushing o el carcinoma corticosuprarrenal. La **metirapona** impide la β-hidroxilación en C11 y, por tanto, la formación de cortisol y corticosterona. La síntesis se detiene en la fase de 11-desoxicorticoesteroides, generándose productos intermedios que no tienen efectos sobre el hipotálamo y la hipófisis, por lo que se produce un gran aumento de la concentración sanguínea de ACTH. La metirapona se emplea, pues, para estudiar la secreción de ACTH y también para tratar a pacientes con síndrome de Cushing. El **trilostano** (empleado en el síndrome de Cushing y el hiperaldosteronismo primario) bloquea una enzima que actúa en un paso más temprano de la vía, la *3β-deshidrogenasa.* La **aminoglutetimida** inhibe el paso inicial de la vía biosintética y posee los mismos efectos globales que la metirapona.

El trilostano y la aminoglutetimida no se utilizan actualmente en el Reino Unido, pero el **ketoconazol,** un antimicótico (capítulo 53), también inhibe la síntesis de esteroides y es útil en el tratamiento especializado del síndrome de Cushing. El **mitotano** inhibe la síntesis de glucocorticoides por un mecanismo directo (y desconocido) en la glándula suprarrenal. Se emplea, sobre todo, para tratar carcinomas corticosuprarrenales.

Mecanismo de acción de los glucocorticoides

Los efectos glucocorticoides de mayor relevancia para este capítulo se deben a la interacción de los fármacos con receptores intracelulares específicos de glucocorticoides que pertenecen a la superfamilia de receptores nucleares que controlan la transcripción génica (aunque podrían existir otras proteínas o sitios de unión; v. Norman et al., 2004). Esta superfamilia (v. capítulo 3) engloba, además, a los receptores de: mineralocorticoides, esteroides sexuales, hormonas tiroideas, vitamina D_3 y ácido retinoico. El mecanismo preciso del control de la transcripción es complejo, con al menos cuatro mecanismos moleculares operando en el núcleo y que están resumidos en forma de diagrama en la figura 33.6.

Cuando las acciones nucleares de los receptores de glucocorticoides fueron descubiertas, se pensó que su mecanismo podría ser responsable de todos los efectos de las hormonas, pero un sorprendente hallazgo cambió este planeamiento. Reichardt et al. (1998), utilizando ratones transgénicos en los que el receptor de glucocorticoides no podía dimerizarse, observaron que los glucocorticoides aún podían ejercer la mayoría de sus acciones biológicas. Esto indicaba que, además de controlar la expresión génica en el núcleo, el propio receptor unido al ligando, en forma monomérica o dimérica, puede desencadenar mecanismos importantes de transducción de señales cuando aún se halla en el compartimento citosólico (puede, incluso, haber una subpoblación de receptores que permanece siempre en el citosol). Uno de dichos efectos citosólicos parece ser la interacción del receptor con el complejo regulador NFκB (capítulo 3). Otras acciones potencialmente importantes se vinculan a las proteína cinasas/fosfatasas que regulan el comportamiento de los receptores de glucocorticoides y el tiempo que transcurren en el compartimento nuclear. Algunas de estas acciones son muy rápidas. Por ejemplo, la fosforilación por PKC inducida por glucocorticoides, y la liberación subsiguiente de la proteína *anexina 1,* que ejerce potentes efectos inhibidores sobre los movimientos de leucocitos y sobre otros procesos antiinflamatorios, se producen en un plazo de minutos y podrían no estar relacionadas con cambios en la síntesis de proteínas.

Glucocorticoides

Los fármacos utilizados con mayor frecuencia por vía sistémica son la **hidrocortisona,** la **prednisolona** y la **dexametasona.**

Acciones metabólicas

- *Hidratos de carbono:* disminución de la captación y utilización de glucosa y aumento de la gluconeogénesis; esto provoca tendencia a la hiperglucemia.
- *Proteínas:* aumento del catabolismo, disminución del anabolismo.
- *Grasas:* efecto permisivo sobre las hormonas lipolíticas y redistribución de la grasa típica del síndrome de Cushing.

Acciones reguladoras

- *Hipotálamo* e *hipófisis anterior:* retroalimentación negativa con disminución de la liberación de glucocorticoides endógenos.
- *Sistema vascular:* disminución de la vasodilatación y la exudación de líquido.
- *Musculoesqueléticas:* disminución de la actividad de los osteoblastos y aumento de los osteoclastos.
- *Inflamación* e *inmunidad:*
  - Inflamación aguda: disminución de la llegada y la actividad de los leucocitos.
  - Inflamación crónica: disminución de la actividad de las células mononucleares, disminución de la angiogénesis, menor fibrosis.
  - Tejidos linfoides: disminución de la expansión clonal de linfocitos T y B y de la acción de los linfocitos T secretores de citocinas. Cambio en la respuesta de Th1 a Th2.
- Mediadores:
  - Disminución de la producción y la acción de muchas citocinas, como interleucinas, factor de necrosis tumoral α, factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos.
  - Reducción de la síntesis de eicosanoides.
  - Disminución de la generación de IgG.
  - Disminución de componentes del complemento en la sangre.
  - Aumento de la liberación de factores antiinflamatorios, como interleucina (IL)-10, IL-1ra y anexina 1.
- *Efectos generales:* reducción de la inflamación crónica y de reacciones autoinmunitarias; también disminución de los aspectos protectores de la respuesta inflamatoria y, a veces, reducción de la cicatrización.

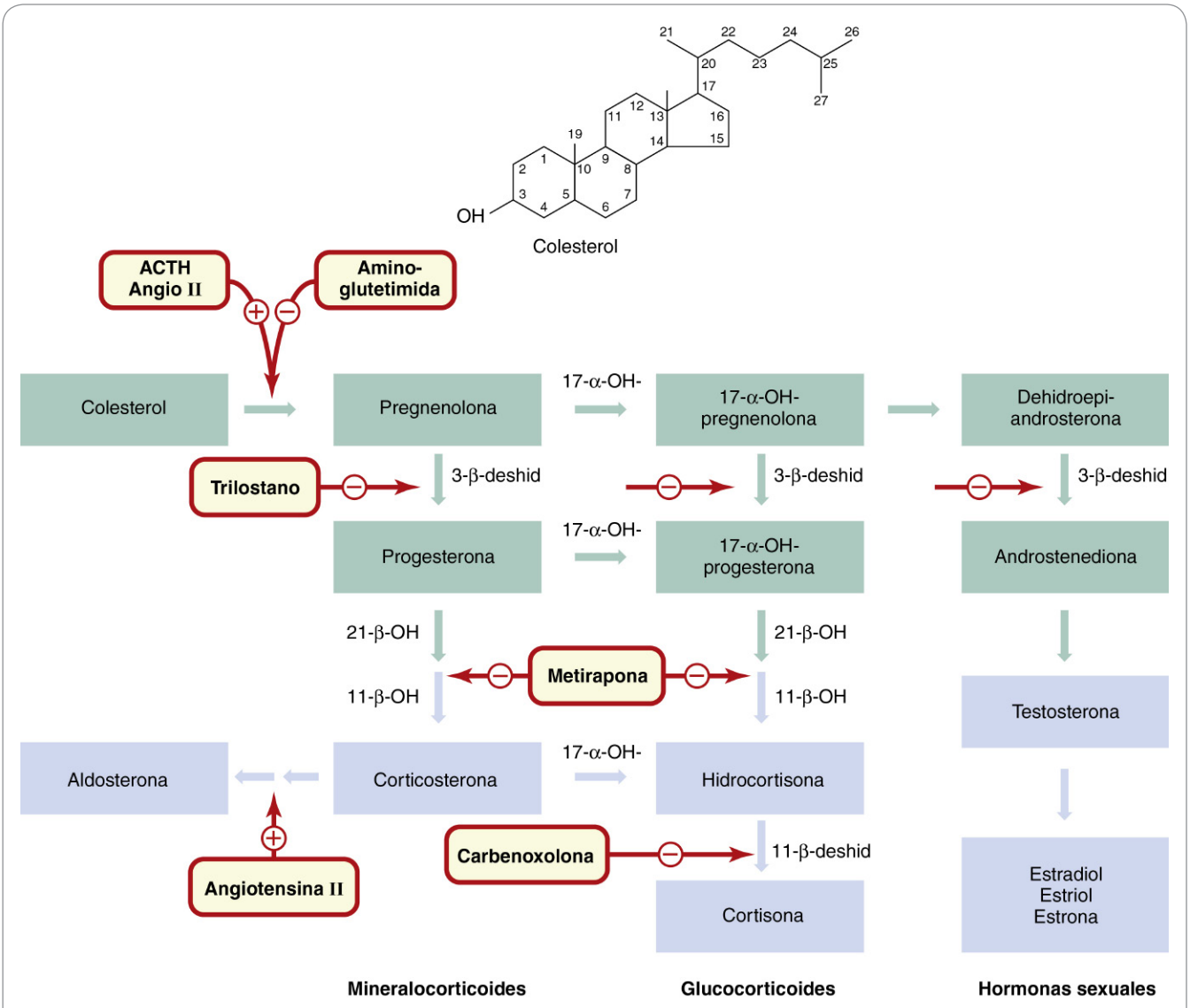


Fig. 33.5 **Biosíntesis de los glucocorticoides, mineralocorticoides y hormonas sexuales.** Todas las hormonas esteroideas se sintetizan a partir del colesterol. Los sucesivos pasos de hidroxilación y deshidrogenación son importantes en la vía biosintética y son las dianas para los fármacos. Los pasos intermedios aparecen en cuadros verdes; se registran interconexiones entre las vías. En los cuadros azules se representan las hormonas circulantes. Los fármacos se representan en los cuadros de borde rojo, situados junto a sus sitios de acción. Los glucocorticoides son producidos por células de la zona fasciculada y su síntesis se ve estimulada por la corticotropina (ACTH). Por su parte, la aldosterona es producida por células de la zona glomerular y su síntesis es estimulada por la angiotensina II. La metirapona inhibe la síntesis de glucocorticoides, en tanto que la aminoglutetimida y el trilostano bloquean la síntesis de los tres tipos de esteroides suprarrenales (v. texto para más información). La carbenoxolona inhibe la interconversión de hidrocortisona y cortisona en el riñón. No se muestra el mitotano, que inhibe la síntesis de hormonas suprarrenales a través de un mecanismo desconocido. Enzimas: 17-α- OH, 17-α-hidroxilasa; 3-β-deshid, 3-β-deshidrogenasa; 21-β-OH, 21-β-hidroxilasa; 11-β-OH, 11-β-hidroxilasa; 11-β-deshid, 11-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa.

Acciones

Efectos metabólicos generales y sistémicos

Los principales efectos metabólicos inciden en el metabolismo de los hidratos de carbono y las proteínas. Los glucocorticoides pueden producir una disminución de la captación y utilización de glucosa y un aumento de la gluconeogénesis, con la consiguiente tendencia a la hiperglucemia (v. capítulo 31). Se observa un incremento simultáneo del almacenamiento de glucógeno, que puede deberse a la secreción de insulina en respuesta al aumento de la glucemia. En conjunto, hay disminución de la síntesis de proteínas y aumento de su degradación, particularmente en el músculo, lo que puede causar atrofia muscular. Los glucocorticoides poseen también un efecto «permisivo» sobre la respuesta lipolítica a catecolaminas y otras hormonas. Estas hormonas activan la lipasa a través de una cinasa dependiente del AMPc, para cuya síntesis es necesaria la presencia de glucocorticoides. La administración de dosis altas de glucocorticoides durante mucho tiempo provoca la redistribución del tejido adiposo típica del síndrome de Cushing (fig. 33.7).

Los glucocorticoides tienden a originar un balance negativo de calcio al disminuir su absorción en el tubo digestivo y aumentar su excreción renal. Este efecto, junto con el aumento de la degradación de las proteínas de matriz ósea, puede inducir osteoporosis. En concentraciones más altas, no fisiológicas, los glucocorticoides presentan una cierta acción mineralocorticoide y provocan retención de Na^+ y pérdida de K^+: probablemente al desbordar el papel protector de la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

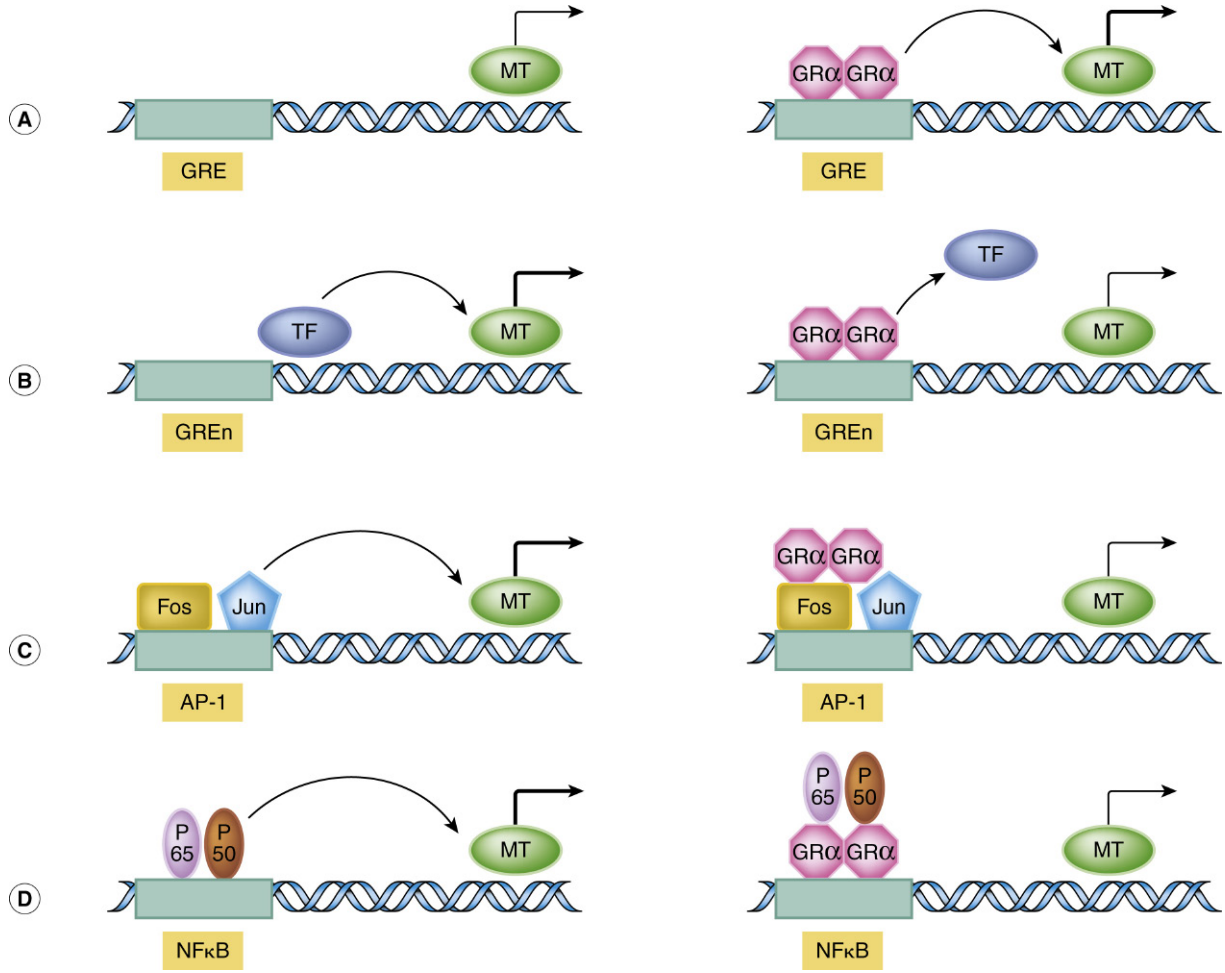


Fig. 33.6 Mecanismos moleculares de acción de los glucocorticoides. La figura esquemática muestra cuatro posibles vías mediante las cuales el receptor de glucocorticoides con ligandos unidos puede controlar la expresión génica tras su translocación al núcleo. [**A**] Mecanismo de transactivación básica. En este caso se asume que la maquinaria de la transcripción (MT) funciona a un nivel bajo. El dímero de receptor de glucocorticoides unido a su ligando (GR) se una a uno o más elementos de respuesta a glucocorticoides (GRE) «positivos» dentro de la secuencia promotora (zona sombreada) y regula al alza la transcripción. [**B**] Mecanismo de transrepresión básica. La maquinaria de la transcripción se regula de forma constitutiva por factores de transcripción (TF). Al unirse con GRE negativos (GREn), el complejo receptor desplaza a estos factores y su expresión se reduce. [**C**] Mecanismo Fos/Jun. La transcripción se controla a un nivel alto mediante la unión de los factores de transcripción Fos/Jun con su sitio regulador AP-1. Este efecto se reduce en presencia de GR. [**D**] Mecanismo del factor nuclear κB (NFκB). Los factores de transcripción P65 y P50 se ligan al sitio de unión del NFκB, estimulando la expresión génica. Esto se evita en presencia de GR, que se liga a los factores de transcripción, impidiendo su acción (esto se puede producir también en el citoplasma). (Véanse en el capítulo 3 más detalles sobre la estructura de los GR.) *(Modificado de Oakley y Cidlowski, 2001.)*

11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa y ocupar los receptores de mineralocorticoides.

Efectos de la retroalimentación negativa en la hipófisis anterior y el hipotálamo

Tanto los glucocorticoides endógenos como los exógenos ejercen una retroalimentación negativa sobre la secreción de CRF y ACTH (v. fig. 33.4), inhibiendo así la secreción de glucocorticoides endógenos y provocando posiblemente atrofia de la corteza suprarrenal. Si el tratamiento es prolongado, la función normal puede tardar muchos meses en recuperarse después de suspenderlo.

Efectos antiinflamatorios e inmunodepresores

Los glucocorticoides endógenos mantienen un tono antiinflamatorio de baja intensidad y son secretados en respuesta a estímulos inflamatorios. En consecuencia, los animales suprarrenalectomizados presentan una respuesta aumentada incluso a señales inflamatorias débiles. Sobre esta base, se ha propuesto que algunos trastornos inflamatorios crónicos en el ser humano pueden deberse a una secreción inadecuada en respuesta a una lesión o infección.

Los glucocorticoides exógenos son los fármacos antiinflamatorios por excelencia y, cuando se administran terapéuticamente, inhiben la función del sistema inmunitario, tanto innato como adaptativo. Revierten casi todos los tipos de reacción inflamatoria, independientemente de si han sido causados por patógenos invasores, estímulos químicos o físicos, o respuestas inmunitarias inadecuadas, como las propias de la hipersensibilidad y las enfermedades autoinmunitarias. Cuando se emplean de forma profiláctica para prevenir el rechazo de un injerto, inhiben el comienzo y la aparición de una respuesta inmunitaria con mayor eficacia que cuando la respuesta ya está establecida, en la que se ha producido ya proliferación clonal.

Puesto que los glucocorticoides modifican la expresión de muchísimos genes, y que el grado y la dirección de la

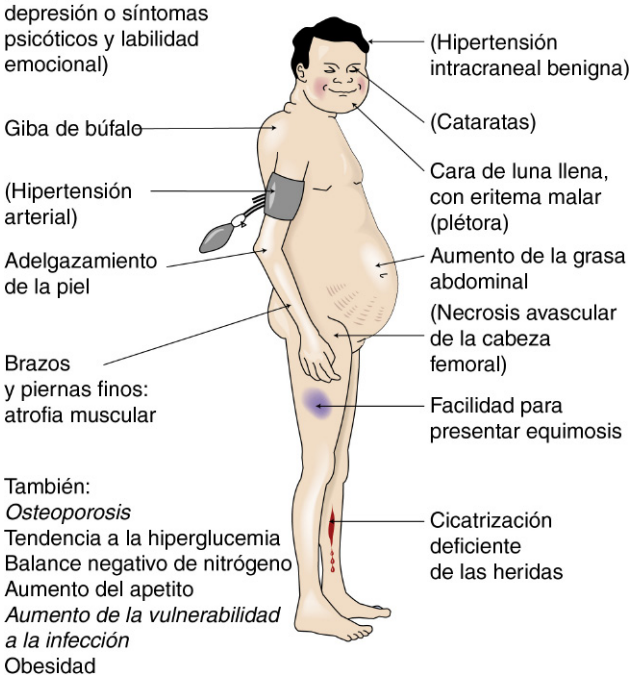


Fig. 33.7 Síndrome de Cushing. Se debe a una exposición excesiva a los glucocorticoides y puede derivarse de una enfermedad (p. ej., tumor secretor de corticotropina) o bien de la administración prolongada de glucocorticoides (síndrome de Cushing yatrogénico). Los efectos en cursiva son especialmente frecuentes. Los efectos menos habituales, relacionados con la dosis y la duración del tratamiento, se indican entre paréntesis. *(Adaptado de Baxter y Rousseau, 1979.)*

regulación difieren en distintos tejidos, e incluso en las distintas etapas del proceso patológico, no sorprende la complejidad de sus efectos antiinflamatorios.

Las acciones sobre las *células inflamatorias* engloban:

- Disminución de la salida de neutrófilos de los vasos sanguíneos y reducción de la activación de neutrófilos, macrófagos y mastocitos como consecuencia de una menor transcripción de los genes que codifican factores de adherencia celular y citocinas.
- Disminución de la activación global de los linfocitos T colaboradores (Th) y de la proliferación clonal de los linfocitos T, y un cambio de la respuesta inmunitaria de los Th1 a los Th2 (v. capítulo 6).
- Disminución de la función de los fibroblastos, con una menor producción de colágeno y glucosaminoglucanos, y, en determinadas circunstancias, reducción de la cicatrización y la reparación.

Las acciones sobre los mediadores de las respuestas inflamatorias e inmunitarias (capítulos 17 y 18) comprenden:

- Disminución de la producción de prostanoides debido a una menor expresión de ciclooxigenasa 2.
- Disminución de la síntesis de numerosas citocinas, como IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, TNF-α, factores de adhesión celular y factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos, en su mayor parte como consecuencia de la inhibición de la transcripción génica.
- Reducción de la concentración de componentes del complemento en el plasma.
- Disminución de la generación inducida de óxido nítrico por acción de la sintasa del óxido nítrico 2 (NOS2).
- Disminución de la liberación de histamina por los basófilos y los mastocitos.
- Reducción de la síntesis de inmunoglobulina G (IgG).
- Aumento de la producción de diversos factores antiinflamatorios, como IL-10, receptor soluble de IL-1 y anexina 1.

Potentes glucocorticoides antiinflamatorios circulan constantemente en el torrente sanguíneo y sus concentraciones se elevan durante los episodios de inflamación. Se ha propuesto (Munck et al., 1984) que las acciones antiinflamatoria e inmunodepresora pueden desempeñar una crucial función contrarreguladora, evitando la activación excesiva de las reacciones inflamatorias y otros potentes mecanismos defensivos del organismo que, si no se controlan, ponen en peligro la homeostasis. Ciertamente, este planteamiento deriva de estudios experimentales. Aunque estos fármacos son muy útiles para tratar alteraciones caracterizadas por hipersensibilidad e inflamación no deseable, conllevan riesgo de inhibir las reacciones que protegen frente a la infección y otras agresiones.

Efectos adversos

El tratamiento sustitutivo con dosis bajas de glucocorticoides no suele plantear problemas, mientras que, cuando se administran dosis altas o prolongadas de estos fármacos, suelen aparecer efectos adversos importantes. Los principales efectos son los siguientes:

- *Supresión de la respuesta a la infección o la lesión:* la infección oportunista puede llegar a ser muy grave, a no ser que se trate rápidamente con fármacos antimicrobianos y con un incremento de la dosis de glucocorticoides. La candidiasis (una infección fúngica; v. capítulo 53) se da con frecuencia cuando se toman glucocorticoides por inhalación, como consecuencia de la supresión de los mecanismos antiinfecciosos locales. La cicatrización de las heridas se ve deteriorada y es posible, asimismo, el desarrollo de úlcera péptica.
- *Síndrome de Cushing* (v. fig. 33.7).
- La *osteoporosis,* y el consiguiente riesgo de fracturas, constituyen una de las principales limitaciones del uso de glucocorticoides a largo plazo. Estos fármacos influyen en la densidad ósea, tanto en lo que respecta al metabolismo del calcio y el fosfato como en lo que hace referencia a los efectos sobre el recambio del colágeno. Disminuyen la función de los osteoblastos (que aumentan el depósito de matriz ósea) e incrementan la actividad de los osteoclastos (que digieren la matriz ósea). Los efectos sobre la irrigación del hueso pueden originar necrosis avascular de la cabeza del fémur (v. capítulo 36).
- La *hiperglucemia* inducida por los glucocorticoides exógenos puede evolucionar produciendo una diabetes verdadera.
- *Atrofia muscular* y debilidad de los músculos proximales.
- En niños, *inhibición del crecimiento*[6] cuando el tratamiento se prolonga más de 6 meses.
- *Efectos sobre el sistema nervioso central:* euforia, depresión y psicosis.
- *Otros efectos:* glaucoma (en personas con predisposición genética), elevación de la presión intracraneal y aumento de la incidencia de cataratas.

[6]No obstante, algunas de las enfermedades para las que están indicados los glucocorticoides retrasan por sí mismas el crecimiento. En un ensayo clásico, el tratamiento con glucocorticoides *incrementó* el crecimiento en adolescentes con enfermedad inflamatoria intestinal cuando remitió la enfermedad (Whittington et al., 1977).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

La retirada brusca de estos fármacos tras un tratamiento prolongado puede desencadenar una insuficiencia suprarrenal aguda debido a la supresión de la capacidad de síntesis de corticoesteroides por el paciente.[7] La retirada debe ser progresiva. La recuperación completa de la función suprarrenal suele producirse en unas 8 semanas, aunque puede llegar a tardar 18 meses o más tras un tratamiento prolongado con dosis elevadas.

Mecanismo de acción de los glucocorticoides



- Los glucocorticoides se unen a receptores intracelulares que posteriormente se dimerizan, migran al compartimento nuclear e interaccionan con el ADN modificando la transcripción génica, induciendo la síntesis de algunas proteínas e inhibiendo la de otras.
- Una parte sustancial de los efectos de los glucocorticoides está mediada por interacciones citosólicas entre factores reguladores y receptor, algunas de las cuales son muy rápidas.
- *Acciones metabólicas:* la mayoría de las proteínas mediadoras son enzimas, por ejemplo, la cinasa dependiente de AMPc, aunque no se conocen todas las acciones sobre los genes.
- *Acciones antiinflamatoria e inmunodepresora.* Sus acciones conocidas comprenden:
  - Inhibición de la transcripción de los genes de ciclooxigenasa 2, forma inducible de la sintasa de óxido nítrico, citocinas e interleucinas, moléculas de adherencia celular y la forma.
  - Bloqueo de la inducción por vitamina D_3 del gen de osteocalcina de los osteoblastos y modificación de la transcripción de los genes de la colagenasa.
  - Aumento de la síntesis y liberación de factores antiinflamatorios, como anexina 1 en las células del sistema inmunitario innato. Esto tiene efectos antiinflamatorios potentes en las células y la liberación de mediadores, y puede intervenir en la retroalimentación negativa en el hipotálamo y la hipófisis anterior.

Aspectos farmacocinéticos

Los glucocorticoides de aplicación terapéutica son numerosos. Aunque el **cortisol (hidrocortisona),** la hormona endógena, se utiliza con frecuencia, es más habitual el empleo de derivados sintéticos. Tales derivados presentan diferentes propiedades fisicoquímicas así como niveles de potencia variables y se han desarrollado fármacos adaptados para su administración por distintas vías. Pueden administrarse por vía oral, sistémica o intraarticular; se administran en aerosol para las vías respiratorias, en gotas para los ojos o la nariz, en cremas o pomadas para la piel (v. capítulo 27), o como enemas o espuma rectal para el tubo digestivo (capítulo 30). Los efectos tóxicos sistémicos son mucho menos probables cuando se administran tópicamente, salvo que se empleen cantidades muy elevadas. Cuando sea necesario el uso prolongado de glucocorticoides sistémicos, la posología a días alternos puede reducir la supresión del eje HHS y otros efectos adversos.

[7]Es conveniente que los pacientes tratados durante períodos prolongados con glucocorticoides porten una tarjeta que indique: «Soy un paciente en TRATAMIENTO ESTEROIDEO que no debe interrumpirse bruscamente».

Aplicaciones clínicas de los glucocorticoides



- Tratamiento sustitutivo en pacientes con insuficiencia suprarrenal *(enfermedad de Addison).*
- Tratamiento antiinflamatorio/inmunodepresor (v. también capítulo 26):
  - En el *asma* (capítulo 28).
  - Tópicamente en diversos trastornos inflamatorios de la piel, los ojos, los oídos o la nariz (p. ej., *eccema, conjuntivitis alérgica* o *rinitis;* v. capítulo 27).
  - En *estados de hipersensibilidad* (p. ej., reacciones alérgicas graves).
  - En otras enfermedades con un componente autoinmunitario e inflamatorio (p. ej., *artritis reumatoide* y otras «conectivopatías», *enfermedades inflamatorias intestinales,* algunos tipos de *anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica idiopática*).
  - Para prevenir la enfermedad del injerto contra el huésped tras un trasplante de órganos o de médula ósea.
- En enfermedades neoplásicas (capítulo 56):
  - Combinados con citotóxicos para el tratamiento de ciertas neoplasias (p. ej., *enfermedad de Hodgkin, leucemia linfocítica* aguda).
  - Para reducir el edema cerebral en pacientes con *tumores cerebrales* metastásicos o primarios **(dexametasona).**

Como moléculas de pequeño tamaño y naturaleza lipófila es probable que los glucocorticoides accedan a sus células diana mediante difusión simple. La hidrocortisona presenta una semivida plasmática de 90 min, aunque sus principales efectos biológicos no aparecen hasta después de 2-8 h. Su inactivación biológica, la cual tiene lugar en los hepatocitos y otros tipos celulares, comienza con la reducción del doble enlace entre C4 y C5. La cortisona y la **prednisona** son inactivas antes de ser convertidas *in vivo* en hidrocortisona y **prednisolona,** respectivamente.

Los glucocorticoides endógenos son transportados en el plasma unidos a la *globulina transportadora de corticoesteroides* (CBG) y la albúmina. La CBG transporta el 77% de la hidrocortisona, pero muchos glucocorticoides sintéticos no se unen a ella. La albúmina presenta una menor afinidad por la hidrocortisona, pero transporta tanto los esteroides sistémicos como los sintéticos. Los esteroides fijados a la CBG y a la albúmina son biológicamente inactivos.

Las aplicaciones clínicas de los glucocorticoides se exponen en el cuadro clínico. La dexametasona tiene una aplicación especial: se emplea para evaluar la función del eje HHS. En la *prueba de supresión con dexametasona,* se administra una dosis relativamente baja del fármaco, generalmente por la noche, y se espera que inhiba la función del hipotálamo y la hipófisis, con la consiguiente reducción de la secreción de ACTH y la producción de cortisol, evaluada en plasma 9 h más tarde. La ausencia de inhibición es indicativa de hipersecreción de ACTH o de glucocorticoides (síndrome de Cushing).

MINERALOCORTICOIDES

El principal mineralocorticoide endógeno es la aldosterona. Su principal acción consiste en aumentar la reabsorción de Na^+ a través de su efecto sobre los túbulos distales renales, con un incremento simultáneo de la excreción de K^+ y H^+ (v. capítulo 29). La secreción excesiva de mineralocorticoides,

Farmacocinética y efectos adversos de los glucocorticoides

- Su administración puede ser oral, tópica y parenteral. La mayoría de los glucocorticoides naturales son transportados en la sangre por la globulina transportadora de corticoesteroides o la albúmina y penetran en las células por difusión. Son metabolizados en el hígado.
- Los efectos adversos aparecen sobre todo con la administración prolongada con fines antiinflamatorios o inmunodepresores, pero no suelen aparecer cuando se utilizan como tratamiento sustitutivo. Los más importantes son:
  - Supresión de la respuesta a la infección.
  - Supresión de la síntesis de glucocorticoides endógenos.
  - Efectos metabólicos (v. anteriormente).
  - Osteoporosis.
  - Síndrome de Cushing yatrogénico (v. fig. 33.7).

como sucede en el *síndrome de Conn,* provoca una acusada retención de Na^+ y agua, con aumento del volumen del líquido extracelular y a veces hipopotasemia, alcalosis e hipertensión arterial. La secreción insuficiente, como ocurre en algunos pacientes con la enfermedad de Addison, provoca pérdidas de Na^+ (hiponatremia) y una significativa reducción del volumen de líquido extracelular. Al mismo tiempo, disminuye la excreción de K^+, lo que provoca hiperpotasemia.

Mineralocorticoides

La **fludrocortisona** se administra por vía oral para obtener un efecto mineralocorticoide. Este fármaco:

- Aumenta la reabsorción de Na^+ en los túbulos distales y aumenta la excreción de K^+ y H^+ hacia los túbulos.
- Actúa sobre receptores intracelulares que modulan la transcripción del ADN, induciendo la síntesis de proteínas mediadoras.
- Se utiliza junto con un glucocorticoide como tratamiento sustitutivo.

Regulación de la síntesis y liberación de aldosterona

El control de la síntesis y liberación de aldosterona depende fundamentalmente de la composición electrolítica del plasma y del sistema de la angiotensina II (v. fig. 33.4 y capítulos 22 y 29). Las concentraciones plasmáticas bajas de Na^+ o elevadas de K^+ estimulan directamente la liberación de aldosterona por las células de la zona glomerular de la suprarrenal. La depleción del Na^+ corporal también activa el sistema renina-angiotensina (v. capítulo 22, fig. 22.4). Uno de los efectos de la angiotensina II es el aumento de la síntesis y liberación de aldosterona (v. capítulo 29, fig. 29.5).

Mecanismo de acción

Al igual que otras hormonas esteroideas, la aldosterona actúa a través de receptores intracelulares específicos de la familia de los receptores nucleares. A diferencia de los de glucocorticoides, presentes en la mayoría de las células, los *receptores de mineralocorticoides* solamente se encuentran en algunos tejidos, como los del riñón y los epitelios de transporte en el colon y la vejiga. Las células que contienen receptores de mineralocorticoides también poseen la enzima 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 2, que convierte la hidrocortisona (cortisol) en cortisona inactiva. Así se garantiza que las células solo se vean afectadas por las propias hormonas mineralocorticoides. Es interesante el hecho de que esta enzima sea inhibida por la **carbenoxolona,** un compuesto derivado del regaliz (antes utilizado para tratar úlceras gástricas; v. capítulo 30). Cuando la inhibición es acusada, el cortisol se acumula sobre el receptor de mineralocorticoides, lo que da lugar a un síndrome similar al de Conn *(hiperaldosteronismo primario),* excepto por el hecho de que la concentración de aldosterona circulante no está elevada.

De manera semejante a los glucocorticoides, la interacción de la aldosterona con su receptor pone en marcha la transcripción y la traducción de proteínas específicas y da lugar a un rápido incremento del número de canales de sodio de la membrana apical celular y, posteriormente, a un aumento del número de moléculas de Na^+/K^+-ATPasa de la membrana basolateral (v. fig. 29.5), lo que produce un aumento de la excreción de K^+ (v. capítulo 29). Además de los efectos genómicos, existen indicios de un rápido efecto no genómico de la aldosterona sobre la entrada de Na^+ en la célula, por medio de una acción sobre el intercambiador de Na^+-H^+ de la membrana apical.

Aplicaciones clínicas de los mineralocorticoides y sus antagonistas

La principal aplicación clínica de los mineralocorticoides es el tratamiento sustitutivo en la enfermedad de Addison. El fármaco más empleado es la **fludrocortisona** (v. tabla 33.2 y fig. 33.4), que puede administrarse por vía oral para complementar la necesaria reposición de glucocorticoides. La **espironolactona** es un antagonista competitivo de la aldosterona y también neutraliza los efectos mineralocorticoides de otros esteroides suprarrenales sobre el túbulo renal (capítulo 29). Los efectos secundarios incluyen ginecomastia e impotencia, ya que la espironolactona ejerce cierto efecto de bloqueo de los receptores de andrógenos y progesterona. Se emplea en el tratamiento del hiperaldosteronismo primario o secundario y, junto a otros fármacos, en el tratamiento de la hipertensión resistente, la insuficiencia cardíaca (capítulo 22) y el edema (capítulo 29). La **eplerenona** comparte el mecanismo de acción e indicaciones, aunque menos efectos adversos, por tener menor afinidad por los receptores de las hormonas sexuales (capítulo 22).

NUEVAS INDICACIONES DEL TRATAMIENTO CON GLUCOCORTICOIDES

Los glucocorticoides son muy eficaces en el control de la inflamación, aunque se ven muy limitados por sus efectos secundarios. La solución ideal sería disponer de un glucocorticoide que ejerciera una acción antiinflamatoria pero no tuviera efectos adversos, metabólicos o de otra naturaleza.

Tras el descubrimiento del cortisol, la industria farmacéutica ha perseguido este ambicioso objetivo utilizando estrategias sencillas basadas en el desarrollo de análogos estructurales. Aunque así se han generado muchos nuevos compuestos activos interesantes (varios con aplicación clínica en la actualidad), no se ha conseguido «separar» las distintas acciones de los glucocorticoides. Muchos investigadores consideraron que las posibilidades ofrecidas por este enfoque se habían agotado, si bien recientemente se han realizado nuevos trabajos en esta línea. El desarrollo de análogos por modificación en lugares novedosos del patrón estructural de los esteroides (Uings et al., 2013) ha obtenido resultados satisfactorios, y la utilización de cristalografía de rayos X incluso ha hecho posible el diseño de ligandos no esteroideos que aprovechan sitios de unión inusitados del receptor (Biggadike et al., 2009).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Otra idea apuntada ha sido la adición de otros grupos funcionales a la molécula de esteroide. Fiorucci et al. (2002) unieron un grupo donante de óxido nítrico a la prednisolona, y registraron mayor eficacia y menores efectos secundarios. Se ha publicado que este compuesto es útil en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal (v. Schacke et al., 2007).

Numerosos investigadores activos en esta área se han visto influidos por la «hipótesis de la transrepresión». Según ella, en función de ciertas observaciones experimentales, los efectos terapéuticos de los glucocorticoides son generalmente producidos por la regulación *a la baja (transrepresión)* de genes como los que codifican las citocinas, mientras que los efectos adversos suelen correlacionarse con regulación *al alza (transactivación)* de genes relacionados con el metabolismo y otros procesos (p. ej., los de la tirosina aminotransferasa y la fosfoenolpiruvato carboxicinasa). Ello puede alterar el metabolismo y causar, por ejemplo, diabetes. Dado que la transactivación y la transrepresión emplean vías moleculares diferentes, los investigadores han estudiado los agonistas selectivos del receptor de glucocorticoide (SEGRA), que favorecen un conjunto de acciones en ausencia de las otras. Los resultados derivados de esta idea han sido revisados por Schacke et al. (2007), quienes también notificaron la incorporación de uno de estos compuestos a la fase de ensayo clínico (Schacke et al., 2009). Clark y Belvisi (2012) revisaron otros resultados relacionados con este planteamiento, centrándose en sus limitaciones.

Otra idea en este contexto se refiere a las enzimas histona desacetilasas, que facilitan la regulación transcripcional de los genes tras la unión del receptor nuclear a los elementos de respuesta (Hayashi et al., 2004). Una línea de estudio actualmente en boga se centra en el hecho de que puede haber una isoforma específica de esta enzima que trate la regulación génica al alza y de que, si dicha isoforma pudiera ser inhibida, ello reduciría la posibilidad de efectos adversos. Barnes (2011) revisó esta cuestión, en especial en lo que respecta al tratamiento del asma. Un análisis más general del tema, especialmente centrado en el tratamiento de las enfermedades reumáticas, fue publicado por Strehl et al. (2011).

En cualquier caso, aún continúa la búsqueda de la fórmula mágica en el ámbito de los glucocorticoides.

BIBLIOGRAFÍA Y LECTURAS RECOMENDADAS

Hipotálamo e hipófisis

Chan, L.F., Clark, A.J., Metherell, L.A., 2008. Familial glucocorticoid deficiency: advances in the molecular understanding of ACTH action. Horm. Res. 69, 75-82. (*This paper and the one by the same group below (Clark et al.) discuss research into the role of the ACTH signalling system in familial glucocorticoid deficiency. An expert piece of scientific detective work. The second paper is more accessible*)

Chini, B., Manning, M., Guillon, G., 2008. Affinity and efficacy of selective agonists and antagonists for vasopressin and oxytocin receptors: an 'easy guide' to receptor pharmacology. Prog. Brain Res. 170, 513-517. (*The title is self-explanatory! Also deals with the prospects for new drugs in this area*)

Clark, A.J., Metherell, L.A., Cheetham, M.E., Huebner, A., 2005. Inherited ACTH insensitivity illuminates the mechanisms of ACTH action. Trends Endocrinol. Metab. 16, 451-457.

Drolet, G., Rivest, S., 2001. Corticotropin-releasing hormone and its receptors; an evaluation at the transcription level *in vivo*. Peptides 22, 761-767.

Freeman, M.E., Kanyicska, B., Lerant, A., Nagy, G., 2000. Prolactin: structure, function and regulation of secretion. Physiol. Res. 80, 1524-1585. (*Comprehensive review of prolactin and its receptors*)

Getting, S.J., Christian, H.C., Flower, R.J., Perretti, M., 2002. Activation of melanocortin type 3 receptor as a molecular mechanism for adrenocorticotropic hormone efficacy in gouty arthritis. Arthritis Rheum. 46, 2765-2775. (*Original paper that demonstrates that ACTH has intrinsic anti-inflammatory actions that are independent of the adrenals*)

Guillemin, R., 2005. Hypothalamic hormones a.k.a. hypothalamic releasing factors. J. Endocrinol. 184, 11-28. (*This little review focuses on the history of research in this area and covers the discovery and characterisation of the principal releasing factors. Something to read if you are drawn to this area*)

Lamberts, S.W.J., van der Lely, A.-J., de Herder, W.W., Hofland, L.J., 1996. Octreotide. N. Engl. J. Med. 334, 246-254. (*A review covering somatostatin receptors, somatostatin analogues and treatment of tumours expressing somatostatin receptors with octreotide*)

Maybauer, M.O., Maybauer, D.M., Enkhbaatar, P., Traber, D.L., 2008. Physiology of the vasopressin receptors. Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol. 22, 253-263. (*A small review written mainly from a clinical perspective. Discusses future therapeutic uses for receptor agonists*)

Okada, S., Kopchick, J.J., 2001. Biological effects of growth hormone and its antagonist. Trends Mol. Med. 7, 126-132.

Prakash, A., Goa, K.L., 1999. Sermorelin: a review of its use in the diagnosis and treatment of children with idiopathic growth hormone deficiency. Biodrugs 12, 139-157. (*Mainly a clinical appraisal of sermorelin utility in treating growth deficiency in contrast to growth hormone itself*)

Schneider, F., Tomek, W., Grundker, C., 2006. Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) and its natural analogues: a review. Theriogenology 66, 691-709. (*Focuses mainly on the use of such agents in veterinary medicine*)

Thibonnier, M., Coles, P., Thibonnier, A., et al.,2001. The basic and clinical pharmacology of nonpeptide vasopressin receptor antagonists. Annu. Rev. Pharmacol. 41, 175-202. (*Authoritative account of ADH receptors and the search for new antagonists*)

Vance, M.L., 1994. Hypopituitarism. N. Engl. J. Med. 330, 1651-1662. (*Review of causes, clinical features and hormone replacement therapy of hypopituitarism*)

Wikberg, J.E.S., Muceniece, R., Mandrika, I., et al.,2000. New aspects on the melanocortins and their receptors. Pharmacol. Res. 42, 393-420. (*Detailed review of the varied biological roles of melanocortins and their receptors*)

Glucocorticoides

Adcock, I.M., 2003. Glucocorticoids: new mechanisms and future agents. Curr. Allergy Asthma Rep. 3, 249-257. (*Excellent review of advances in glucocorticoid pharmacology*)

Barnes, P.J., 2011. Glucocorticosteroids: current and future directions. Br. J. Pharmacol. 163 (1), 29-43. (*Useful and accessible review focusing on general mechanisms with especial reference to asthma*)

Baxter, J.D., Rousseau, G.G. (Eds.), 1979. Glucocorticoid hormone action. Monographs on Endocrinology. Springer-Verlag, Berlin, p. 12. (*Another very useful source of information although it is somewhat dated now*)

Biggadike, K., Bledsoe, R.K., Coe, D.M., et al.,2009. Design and x-ray crystal structures of high-potency nonsteroidal glucocorticoid agonists exploiting a novel binding site on the receptor. Proc. Natl Acad. Sci. U.S.A. 106, 18114-18119. (*Explores the design of new non-steroid drugs that bind to the glucocorticoid receptor*)

Borski, R.J., 2000. Nongenomic membrane actions of glucocorticoids in vertebrates. Trends Endocrinol. Metab. 11, 427-436. (*A thought-provoking account of the non-genomic effects of glucocorticoids*)

Buckingham, J.C., 1998. Stress and the hypothalamo–pituitary–immune axis. Int. J. Tissue React. 20, 23-34. (*Excellent review of the complexities of the effect of stress on HPA axis function*)

Clark, A.R., Belvisi, M.G., 2012. Maps and legends: the quest for dissociated ligands of the glucocorticoid receptor. Pharmacol. Ther. 134, 54-67. (*Very readable account of the 'transrepression' hypothesis and its shortcomings*)

D'Acquisto, F., Perretti, M., Flower, R.J., 2008. Annexin-A1: a pivotal regulator of the innate and adaptive immune systems. Br. J. Pharmacol. 155, 152-169. (*Reviews the role of the glucocorticoid-regulated protein annexin-A1 in mediating the anti-inflammatory action of glucocorticoid drugs*)

Falkenstein, E., Tillmann, H.C., Christ, M., et al.,2000. Multiple actions of steroid hormones – a focus on rapid, nongenomic effects. Pharmacol. Rev. 52, 513-556.

Fiorucci, S., Antonelli, E., Distrutti, E., et al.,2002. NCX-1015, a nitric-oxide derivative of prednisolone, enhances regulatory T cells in the lamina propria and protects against 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis in mice. Proc. Natl Acad. Sci. U.S.A. 99, 15770-15775.

Hayashi, R., Wada, H., Ito, K., Adcock, I.M., 2004. Effects of glucocorticoids on gene transcription. Eur. J. Pharmacol. 500, 51-62. (*Good basic review of glucocorticoid action; easy to read*)

Kirwan, J., Power, L., 2007. Glucocorticoids: action and new therapeutic insights in rheumatoid arthritis. Curr. Opin. Rheumatol. 19, 233-237. (*Written mainly from the viewpoint of a practising rheumatologist, this review offers interesting insights into the use of these drugs to modify severe chronic arthritic disease*)

Munck, A., Guyre, P.M., Holbrook, N.J., 1984. Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological actions. Endocr. Rev. 5, 25-44. (*Seminal review suggesting that the anti-inflammatory/immunosuppressive actions of the glucocorticoids have a physiological function; required reading if you want to understand glucocorticoid physiology and pharmacology*)

Norman, A.W., Mizwicki, M.T., Norman, D.P., 2004. Steroid-hormone rapid actions, membrane receptors and a conformational ensemble model. Nat. Rev. Drug Discov. 3, 27-41. (*Fairly advanced reading but contains many useful tables and excellent diagrams; well worth the effort if this subject interests you*)

Oakley, R.H., Cidlowski, J.A., 2001. The glucocorticoid receptor: expression, function and regulation of glucocorticoid responsiveness. In: Goulding, N.J., Flower, R.J. (Eds.), Milestones in Drug Therapy: Glucocorticoids. Birkhäuser Verlag, Basle, pp. 55-80. (*The book is a useful source of information on all aspects of glucocorticoid biology and pharmacology, containing chapters by some of the leaders in the field*)

Reichardt, H.M., Kaestner, K.H., Tuckermann, J., et al.,1998. DNA binding of the glucocorticoid receptor is not essential for survival. Cell. 93, 531-541. (*An account of the work that changed the way we think about glucocorticoid receptor actions. A similar approach is employed in the following paper, with further discoveries*)

Reichardt, H.M., Tronche, F., Bauer, A., Schutz, G., 2000. Molecular genetic analysis of glucocorticoid signaling using the Cre/loxP system. Biol. Chem. 381, 961-964.

Schacke, H., Berger, M., Rehwinkel, H., Asadullah, K., 2007. Selective glucocorticoid receptor agonists (SEGRAs): novel ligands with an improved therapeutic index. Mol. Cell. Endocrinol. 275, 109-117. (*This paper and the next describe the ideas behind the 'SEGRA' concept and the drugs that have been produced as a result*)

Schacke, H., Zollner, T.M., Docke, W.D., et al.,2009. Characterization of ZK 245186, a novel, selective glucocorticoid receptor agonist for the topical treatment of inflammatory skin diseases. Br. J. Pharmacol. 158, 1088-1103.

Song, I.H., Gold, R., Straub, R.H., et al.,2005. New glucocorticoids on the horizon: repress, don't activate! J. Rheumatol. 32, 1199-1207. (*Good summary of the various approaches taken to circumvent glucocorticoid side effects*)

Strehl, C., Spies, C.M., Buttgereit, F., 2011. Pharmacodynamics of glucocorticoids. Clin. Exp. Rheumatol. 29, S13-S18. (*General review of glucocorticoid mechanisms with especial reference to the treatment of rheumatic disorders*)

Tak, P.P., Firestein, G.S., 2001. NF-kappaB: a key role in inflammatory diseases. J. Clin. Invest. 107, 7-11. (*Succinct and very readable account of the role of nuclear factor (NF)κβ in inflammation*)

Uings, I.J., Needham, D., Matthews, J., et al.,2013. Discovery of GW870086: a potent anti-inflammatory steroid with a unique pharmacological profile. Br. J. Pharmacol. 169, 1389-1403.

Whittington, P.F., Barnes, H.V., Bayless, T.M., 1977. Medical management of Crohn's disease in adolescence. Gastroenterology 72, 1338-1344.

Mineralocorticoides

Bastl, C., Hayslett, J.P., 1992. The cellular action of aldosterone in target epithelia. Kidney Int. 42, 250-264. (*A detailed review covering the aldosterone receptor and regulation of gene expression, aldosterone action on electrogenic and electroneutral Na^+ transport, and on K^+ and H^+ secretion*)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

34 Tiroides

RESUMEN

Los trastornos tiroideos son frecuentes y en este capítulo se abordan los tratamientos farmacológicos empleados frente a ellos. En primer lugar describiremos brevemente la estructura, la regulación y la fisiología tiroideas, y destacaremos las principales alteraciones de la función tiroidea. A continuación se considerarán los fármacos que pueden sustituir a las hormonas tiroideas cuando estas son deficitarias o dejan de funcionar adecuadamente y los fármacos que reducen la función tiroidea cuando es excesiva.

SÍNTESIS, ALMACENAMIENTO Y SECRECIÓN DE HORMONAS TIROIDEAS

La tiroides secreta tres hormonas principales: *tiroxina* (T_4), *triyodotironina* (T_3) y *calcitonina*. La T_4 y la T_3 son de una importancia fundamental para el desarrollo y el crecimiento normales, así como para el control del metabolismo energético. La calcitonina interviene en la regulación de la [Ca^{2+}] plasmática y se usa para tratar la osteoporosis y otras enfermedades metabólicas óseas. Se estudia en el capítulo 36. En este capítulo nos referiremos a la T_3 y la T_4 con el término «hormonas tiroideas».

La unidad funcional de la tiroides es el folículo o ácino. Cada folículo consta de una capa única de células epiteliales que rodea una cavidad, la *luz folicular,* ocupada por un coloide denso que contiene tiroglobulina. La *tiroglobulina* es una proteína de gran tamaño y cada molécula contiene unos 115 residuos de tirosina. Tras ser sintetizada y glucosilada, se secreta a la luz folicular, donde tiene lugar la yodación de los residuos de tirosina. Los folículos están rodeados por una rica red capilar y el flujo sanguíneo a través de la glándula es muy elevado en comparación con otros tejidos. Los principales pasos en la síntesis, el almacenamiento y la secreción de la hormona tiroidea (fig. 34.1) son:

- Captación del yoduro plasmático por las células foliculares.
- Oxidación del yoduro y yodación de los residuos de tirosina de la tiroglobulina.
- Secreción de hormona tiroidea.

CAPTACIÓN DEL YODURO PLASMÁTICO POR LAS CÉLULAS FOLICULARES

La captación de yoduro tiene que producirse en contra de un gradiente de concentración (normalmente alrededor de 25:1), de modo que es un proceso dependiente de energía. El yoduro es captado en la sangre y transferido a la luz folicular por dos transportadores: el cotransportador de Na^+/I^- (NIS), localizado en la superficie basolateral de los tirocitos (la Na^+/K^+-ATPasa suministra la energía necesaria), y la *pendrina*[1] (PDS), un transportador de I^-/Cl^- situado en las membranas apicales (Nilsson, 2001). La captación es muy rápida: el yoduro marcado radiactivamente (^{125}I) se detecta en la luz folicular 40 s después de su inyección intravenosa. Se han identificado muchas mutaciones en los genes *NIS* y *PDS* que están implicadas en la enfermedad tiroidea de algunos pacientes.

OXIDACIÓN DE YODURO Y YODACIÓN DE LOS RESIDUOS DE TIROSINA

La oxidación del yoduro y su incorporación en la tiroglobulina (conocida como *organificación* del yoduro) es catalizada por la *tiroperoxidasa,* una enzima localizada en la superficie interna de la célula en la interfase con el coloide. La reacción requiere peróxido de hidrógeno (H_2O_2) como sustancia oxidante. La yodación se produce con posterioridad a la incorporación de la tirosina a la tiroglobulina. Se cree que el proceso tiene lugar como muestra la figura 34.2.

Los residuos de tirosina son yodados en primer lugar en la posición 3 del anillo, lo que da lugar a monoyodotirosina (MIT) y luego, en algunas moléculas, también en la posición 5, lo que origina diyodotirosina (DIT). Mientras permanecen incorporadas a la tiroglobulina, estas moléculas se acoplan formando parejas, bien MIT con DIT, para formar T_3, o dos moléculas de DIT, para formar T_4. Se cree que en el mecanismo del acoplamiento interviene un sistema de peroxidasa semejante al implicado en la yodación. Se yoda alrededor de la quinta parte de los residuos en la tiroglobulina.

La tiroglobulina yodada de la tiroides representa una reserva amplia de hormona tiroidea dentro de la glándula con un recambio relativamente lento. Este hecho contrasta con otras secreciones endocrinas (p. ej., las hormonas de la corteza suprarrenal), las cuales no se almacenan sino que se sintetizan y liberan conforme a las necesidades.

SECRECIÓN DE HORMONA TIROIDEA

La molécula de tiroglobulina es captada por la célula folicular mediante endocitosis (v. fig. 34.1). Las vesículas endocíticas se fusionan con lisosomas y las enzimas proteolíticas actúan sobre la tiroglobulina; de este modo, se liberan T_3 y T_4 al citosol y se secretan al plasma. De las MIT y DIT sobrantes, que son liberadas al citosol al mismo tiempo, la célula reutiliza enzimáticamente el yoduro.

REGULACIÓN DE LA FUNCIÓN TIROIDEA

La *tiroliberina* (TRH), secretada por el hipotálamo en respuesta a diversos estímulos, libera *tirotropina* (TSH) de la adenohipófisis (fig. 34.3), del mismo modo que el tripéptido sintético **protirelina** (piroglutamil-histidil-prolinamida), utilizado por motivos diagnósticos. La TSH actúa sobre receptores de la membrana de las células de los folículos tiroideos a través de un mecanismo en el que participan el AMPc y la fosfatidilinositol-3-cinasa. Ejerce una acción trófica y controla todos los aspectos de la síntesis de hormonas tiroideas, tales como:

- La captación de yoduro por las células foliculares, al estimular la transcripción de genes del transportador

[1]Recibe este nombre porque está implicada en la fisiopatología del *síndrome de Pendred,* epónimo del médico inglés que fue el primero en describir esta forma autosómica recesiva de bocio familiar asociado con sordera neurosensitiva.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

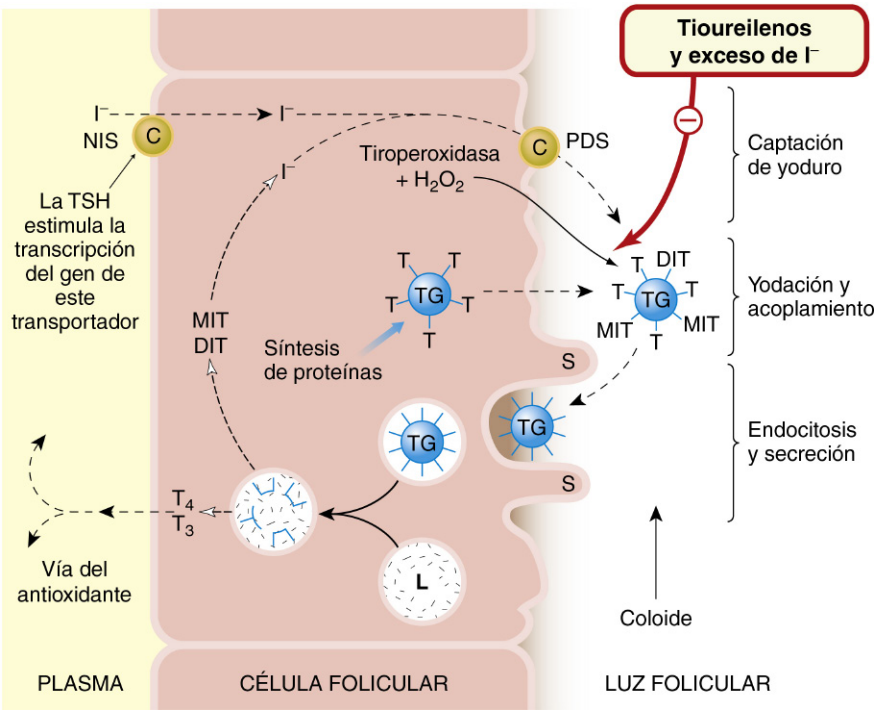


Fig. 34.1 Diagrama de la síntesis y secreción de hormonas tiroideas en el que se muestran los lugares de acción de algunos fármacos empleados en el tratamiento de los trastornos tiroideos. El yoduro de la sangre es transportado por los transportadores NIS y pendrina (PDS) a través de la célula folicular y hacia la luz rica en coloide, donde se incorpora a la tiroglobulina bajo la influencia de la enzima tiroperoxidasa (v. detalles en el texto). El procesamiento de la tiroglobulina endocitada y exportada al torrente circulatorio da lugar a las hormonas.
DIT, diyodotirosina; L, lisosoma; MIT, monoyodotirosina; S, pseudópodo; T, tirosina; T_3, triyodotironina; T_4, tiroxina; TG, tiroglobulina; TSH, tirotropina.

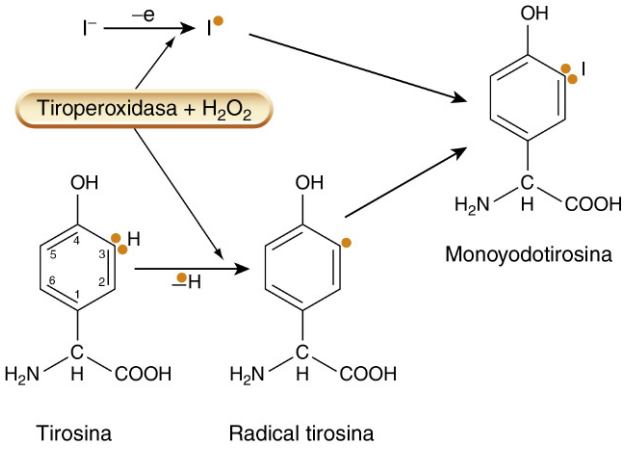


Fig. 34.2 Yodación de residuos de tirosilo por el complejo tiroperoxidasa-H_2O_2. En ella intervienen probablemente dos sitios de la enzima, uno que elimina un electrón del yoduro dando lugar al radical libre I• y otro que elimina un monohidrógeno (monoelectrón) de la tirosina y origina el radical tirosilo (indicado con el punto naranja). La monoyodotirosina se forma mediante la unión de los dos radicales.

de yoduro; se trata del principal mecanismo a través del cual se regula la función tiroidea y se controlan todos los aspectos de la síntesis de hormona tiroidea, incluidos:

- La síntesis y secreción de tiroglobulina.
- La generación de H_2O_2 y la yodación de tirosina.
- Endocitosis y proteólisis de tiroglobulina.
- Secreción de T_3 y T_4.
- El flujo sanguíneo a través de la glándula.

De igual manera, la síntesis de TSH está regulada por un efecto de retroalimentación negativa de las hormonas tiroideas sobre la adenohipófisis, la T_3 es más activa que la T_4 para esta función. Asimismo, el péptido **somatostatina** reduce la liberación basal de TSH. Por consiguiente, el control de la secreción de TSH depende del equilibrio existente entre las acciones de T_3/T_4 y TRH (y quizá también de somatostatina) sobre la hipófisis.[2]

El otro factor principal que influye en la función tiroidea es la concentración plasmática de yoduro. Diariamente se sintetizan unos 100 nmol de T_4, para lo que la glándula debe captar alrededor de 500 nmol diarios de yoduro (equivalentes a 70 µg de yodo). La disminución de la ingestión de yoduro, con la consiguiente reducción de su concentración plasmática, reduce la síntesis de hormona y aumenta la secreción de TSH. El aumento del yoduro plasmático tiene el efecto opuesto, aunque esto puede modificarse por otros factores. El mecanismo de autorregulación general responde a las fluctuaciones del yoduro con lentitud, en períodos bastante prolongados, de días o semanas, ya que la tiroides presenta una gran capacidad de reserva para la fijación y captación de yoduro. El tamaño y la vascularización de la tiroides disminuyen cuando aumenta el yoduro plasmático; esto se aprovecha en terapéutica para preparar a los pacientes hipertiroideos que se van a someter a cirugía de la glándula. Las dietas pobres en yoduro provocan

[2]En algunas circunstancias también podrían funcionar otros sistemas de control. Se ha demostrado en ciertos animales un bucle de «retroalimentación larga», por el que T_3/T_4 actúan sobre el hipotálamo para reducir la TSH.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

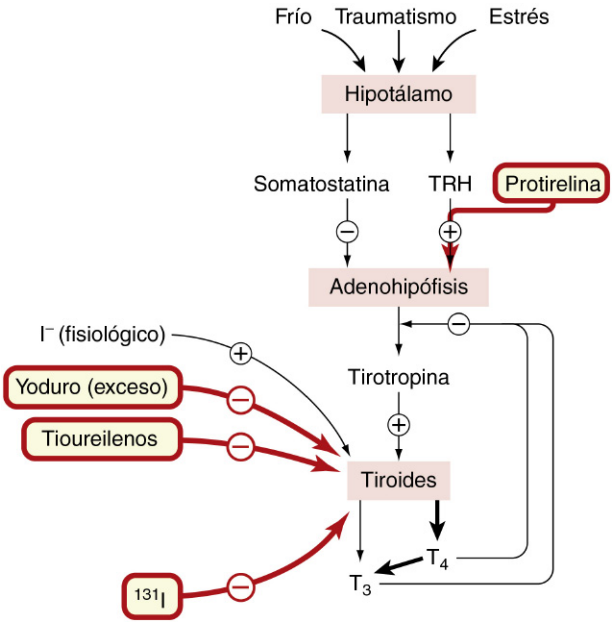


Fig. 34.3 Regulación de la secreción de hormona tiroidea. El yoduro (I^-) es esencial para la síntesis de hormonas tiroideas, pero el exceso de yoduro endógeno o exógeno (30 veces las necesidades diarias de yodo) puede usarse para inhibir el exceso de producción de hormona tiroidea en la tirotoxicosis. La protirelina, así como la tiroliberina (TRH) recombinante, se usan en ocasiones para estimular el sistema con fines diagnósticos. También se puede administrar ^{131}I a fin de obtener imágenes diagnósticas. En la ablación del tejido tiroideo se emplean cantidades mayores de este isótopo (v. detalles en el texto). T_3, triyodotironina; T_4, tiroxina.

en última instancia una secreción continua y excesiva de TSH para compensar esta carencia y, finalmente, un incremento de la vascularización e hipertrofia (en ocasiones, macroscópica) de la glándula.[3]

ACCIONES DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

Los efectos fisiológicos de las hormonas tiroideas se dividen en dos clases principales: los que afectan al metabolismo y los que afectan al crecimiento y el desarrollo.

EFECTOS SOBRE EL METABOLISMO

Las hormonas tiroideas inducen un aumento generalizado del metabolismo de hidratos de carbono, grasas y proteínas, y regulan estos procesos en la mayoría de los tejidos; la T_3 posee una actividad entre tres y cinco veces mayor que la T_4 (fig. 34.4). A pesar de que las hormonas tiroideas controlan directamente la actividad de algunas de las enzimas del metabolismo de los hidratos de carbono, la mayor parte de estos efectos se deben a su acción coordinada con otras hormonas, como la insulina, el glucagón, los glucocorticoides y las catecolaminas. Aumentan el consumo de oxígeno y la producción de calor, lo que se manifiesta por un aumento del metabolismo basal. Esto refleja los efectos sobre algunos tejidos, como el corazón, el riñón, el hígado y el músculo, aunque no sobre otros, como las gónadas, el cerebro y el bazo. La acción termogénica es una parte importante de la respuesta a un ambiente frío. La

[3]«Cuello de Derbyshire» es el nombre que se da a esta enfermedad, haciendo referencia a una parte de Reino Unido donde, en el pasado, las fuentes de yodo en la dieta eran escasas.

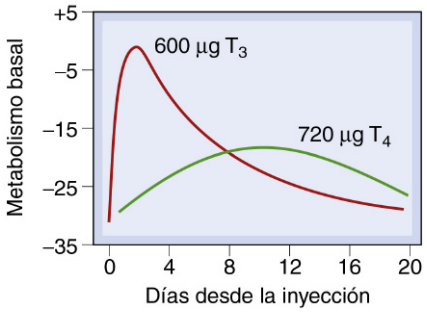


Fig. 34.4 Efecto de dosis equimolares únicas de triyodotironina (T_3) y tiroxina (T_4) sobre el metabolismo basal en un sujeto hipotiroideo. Obsérvese que esta figura solo trata de ilustrar las diferencias generales de los efectos; la tiroxina no se administra clínicamente en una dosis única como aquí, sino en dosis diarias regulares, de modo que el efecto alcanza una meseta. Las aparentes diferencias de potencia corresponden en realidad a diferencias cinéticas que reflejan la función de prehormona de la T_4. *(Modificado de Blackburn et al., 1954.)*

administración de hormona tiroidea incrementa la frecuencia y el gasto cardíacos, así como la tendencia a desarrollar arritmias, como fibrilación auricular.

EFECTOS SOBRE EL CRECIMIENTO Y EL DESARROLLO

Las hormonas tiroideas presentan una importancia fundamental en el crecimiento, en parte por una acción directa sobre las células y en parte al influir indirectamente en la síntesis de hormona del crecimiento y potenciar sus efectos. Las hormonas tiroideas son importantes para la respuesta normal a la hormona paratiroidea (capítulo 36) y a la calcitonina, así como para el desarrollo esquelético; también son especialmente necesarias para el crecimiento y la maduración normales del sistema nervioso central.

MECANISMO DE ACCIÓN

Aunque existen algunos indicios de acciones no genómicas (v. Bassett et al., 2003), las hormonas tiroideas desempeñan sus funciones fundamentalmente a través de un receptor nuclear específico, el TR (capítulo 3). Dos genes diferentes, TRα y TRβ, codifican varias isoformas de receptores con funciones distintas. La T_4 se puede considerar una prohormona, ya que cuando entra en la célula se convierte en T_3, la cual se une después con gran afinidad al TR. Es probable que esta interacción tenga lugar en el compartimento nuclear, en el que las isoformas TR reprimen constitutivamente sus genes diana. Tras la unión de T_3, se modifica la conformación de estos receptores, se libera el complejo correpresor y se recluta un complejo coactivador –que activa la transcripción–, lo que da lugar a la producción de ARNm y la síntesis de proteínas.

TRANSPORTE Y METABOLISMO DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

Ambas hormonas tiroideas se transportan en la sangre principalmente por medio de la *globulina transportadora de tiroxina* (TBG). Las concentraciones plasmáticas de las hormonas pueden determinarse mediante radioinmunoanálisis, y aproximadamente son de 1×10^{-7} mol/l (T_4) y de 2×10^{-9} mol/l (T_3). Ambas son metabolizadas en los tejidos diana mediante desyodación, desaminación, descarboxilación y conjugación con

ácido glucurónico y ácido sulfúrico. El hígado constituye el principal lugar de procesamiento de estas moléculas, y las formas libres y conjugadas son excretadas en parte con la bilis y en parte con la orina. La semivida de la T_3 es de unas horas, mientras que la de la T_4 oscila entre 3 y 4 días en el hipertiroidismo, y entre 9 y 10 días en el hipotiroidismo.[4] Las alteraciones del metabolismo de estas hormonas pueden aparecer de forma natural o bien ser inducidas por fármacos o metales pesados, lo que puede originar un abanico de trastornos clínicos (infrecuentes), como el «síndrome de la T_3 baja».

ANOMALÍAS DE LA FUNCIÓN TIROIDEA

Los trastornos tiroideos representan algunos de los trastornos endocrinos más frecuentes, y la enfermedad tiroidea subclínica presenta una especial prevalencia en personas de edad mediana y ancianos. Cursan con numerosos síntomas extratiroideos, sobre todo cardíacos y cutáneos. Una causa poco frecuente de disfunción del órgano es el cáncer de tiroides. Otros muchos trastornos tiroideos tienen una base autoinmunitaria. La razón de ello no se conoce con precisión, aunque es posible que el hecho se relacione con polimorfismos en los genes de PDS, del factor de necrosis tumoral (TNF) α o en otros genes. Independientemente de la causa, la disfunción tiroidea suele estar asociada con el aumento del tamaño de la glándula, llamado *bocio*. Al igual que otras enfermedades autoinmunitarias, esos trastornos tiroideos son más prevalentes en las mujeres que en los hombres, y aparecen con más frecuencia durante la gestación (Cignini et al., 2012).

HIPERTIROIDISMO (TIROTOXICOSIS)

En la tirotoxicosis, la secreción y la actividad de las hormonas tiroideas son excesivas y provocan un aumento del metabolismo, un aumento de la temperatura cutánea y la sudación, e intolerancia al calor. También produce nerviosismo, temblor, taquicardia y aumento del apetito asociado a pérdida de peso. Existen varios tipos de hipertiroidismo, pero solo dos de ellos son frecuentes: bocio tóxico difuso (también llamado *enfermedad de Graves*[5] o bocio exoftálmico) y bocio tóxico nodular.

El bocio tóxico difuso es una enfermedad autoinmunitaria organoespecífica, causada por autoanticuerpos contra el receptor de TSH, que lo activa, aumentando la secreción de tirosina. Pueden estar implicadas también mutaciones constitutivamente activas del receptor de TSH. Como su nombre indica, los pacientes con bocio exoftálmico presentan globos oculares prominentes. No se conoce bien la patogenia de este signo, pero se cree debido a la presencia de proteínas similares al receptor de TSH en los tejidos orbitarios. También se produce un aumento de la sensibilidad a las catecolaminas. El bocio tóxico nodular obedece a una neoplasia benigna o adenoma y puede aparecer en pacientes con bocio simple de larga evolución. Este trastorno generalmente no se acompaña de exoftalmos. El fármaco antiarrítmico **amiodarona** (capítulo 21) es rico en yodo y puede provocar hipertiroidismo o hipotiroidismo. Algunos medios de contraste radiológico yodados, como el **ácido yopanoico** y sus derivados, utilizados en pruebas de imagen para visualizar la vesícula biliar, también pueden interferir en la función tiroidea. El uso crónico de compuestos psicótropos tiene el riesgo de causar distintas anomalías tiroideas (Bou Khalil y Richa, 2011).

[4]Por tanto, la terapia del hipotiroidismo mediante la administración de T_4 tarda 2-3 semanas en alcanzar el equilibrio.

[5]Apellido de un médico de Dublín que relacionó «las violentas y prolongadas palpitaciones registradas en mujeres» con la hipertrofia de la glándula tiroides. Anteriormente, cuando las mujeres jóvenes referían palpitaciones cardíacas vibrantes y abultamientos en la garganta, los casos eran considerados formas de histeria.

BOCIO SIMPLE NO TÓXICO

La deficiencia de yodo en la dieta, si es prolongada, origina un aumento de la TRH plasmática y, con el tiempo, un incremento del tamaño de la glándula. Este trastorno se conoce como bocio simple o no tóxico. Otra causa es la ingestión de *bociógenos* (p. ej., raíz de mandioca). La tiroides agrandada generalmente consigue producir cantidades normales de hormona tiroidea, pero, cuando la deficiencia de yodo es muy intensa, se puede llegar al hipotiroidismo.

HIPOTIROIDISMO

La disminución de la actividad de la tiroides origina hipotiroidismo y, en casos extremos, *mixedema*. De nuevo, la enfermedad tiene una etiología inmunitaria y sus manifestaciones consisten en un metabolismo bajo, lenguaje lento, voz grave y profunda, aletargamiento, bradicardia, hipersensibilidad al frío y afectación mental. Los pacientes presentan también un engrosamiento típico de la piel (causado por la acumulación subcutánea de glucosaminoglucanos), que da nombre al mixedema. La *tiroiditis de Hashimoto,* una enfermedad autoinmunitaria crónica caracterizada por una reacción inmunitaria frente a la tiroglobulina o algún otro componente del tejido tiroideo, puede provocar hipotiroidismo y mixedema. Los factores genéticos desempeñan un papel importante. El tratamiento de tumores tiroideos con radioyodo es otra causa de hipotiroidismo.

La deficiencia de hormona tiroidea durante el desarrollo, la cual constituye la anomalía congénita más frecuente en neonatos (1 de cada 3.000 a 4.000 nacimientos), provoca el hipoparatiroidismo congénito,[6] que se caracteriza por un importante retraso del crecimiento y deficiencia mental.

FÁRMACOS UTILIZADOS EN LAS ENFERMEDADES TIROIDEAS

HIPERTIROIDISMO

El hipertiroidismo puede tratarse con fármacos o cirugía. Por lo general, actualmente solo se usa la cirugía cuando hay problemas mecánicos secundarios a la compresión de la tráquea por parte de la tiroides. En estas circunstancias, lo habitual es resecar solo parte de la glándula. Aunque el hipertiroidismo puede controlarse con fármacos antitiroideos, estos no modifican los mecanismos autoinmunitarios subyacentes ni mejoran el exoftalmos asociado a la enfermedad de Graves.

RADIOYODO

El radioyodo es el tratamiento de primera elección del hipertiroidismo (sobre todo en EE. UU.). El isótopo empleado es el ^{131}I (habitualmente, como sal sódica) y en una dosis de 5-15 mCi. Administrado por vía oral, es captado y procesado por la tiroides del mismo modo que la forma estable del yodo y termina incorporándose a la tiroglobulina. El isótopo emite radiación β y γ. Los rayos γ atraviesan los tejidos sin ocasionar daños, pero las partículas β poseen una penetrancia muy corta; son absorbidas por el tejido y ejercen una acción citotóxica de gran potencia que se limita a las células de los folículos tiroideos y provoca una destrucción significativa de los mismos. El ^{131}I posee una semivida de 8 días, de modo que a los 2 meses la radiactividad ha desaparecido. Se administra en una única toma, pero su efecto citotóxico sobre la glándula se mantiene durante 1-2 meses y no alcanza su efecto máximo hasta 2 meses después.

[6]La antigua denominación de esta enfermedad, *cretinismo,* ha caído en desuso.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tiroides

- Las hormonas tiroideas, triyodotironina (T_3) y tiroxina (T_4), se sintetizan mediante yodación de residuos de tirosina en la tiroglobulina dentro de la luz del folículo tiroideo.
- La síntesis y secreción de hormonas se regulan por la hormona estimuladora de la tiroides (tirotropina) y vienen condicionadas por el yoduro plasmático.
- Existe una gran reserva corporal de T_4; su velocidad de recambio es baja y se encuentra principalmente en la circulación.
- Los depósitos corporales de T_3 son escasos; su velocidad de recambio es alta y su localización es principalmente intracelular.
- Dentro de las células diana la T_4 se convierte en T_3, que interacciona con un receptor nuclear para regular la transcripción génica.
- Acciones de la T_4 y T_3:
  - Estimulación del metabolismo, con aumento del consumo de oxígeno y del metabolismo basal.
  - Regulación del crecimiento y el desarrollo.
- Entre las alteraciones de la función tiroidea cabe citar:
  - Hipertiroidismo (tirotoxicosis), por bocio tóxico difuso o bocio tóxico nodular.
  - Hipotiroidismo; en adultos produce mixedema, y en lactantes, retraso global del crecimiento y deficiencia mental.
  - Bocio simple no tóxico, provocado por una deficiencia de yodo en la dieta, generalmente con una función tiroidea normal.

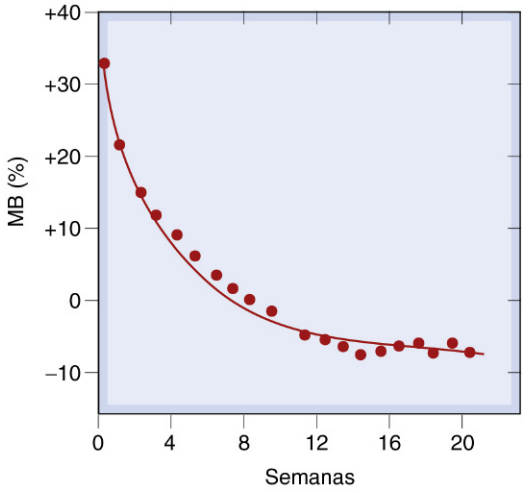


Fig. 34.5 Disminución del metabolismo basal (MB) durante el tratamiento con carbimazol, un fármaco antitiroideo. La curva es exponencial y corresponde a una disminución diaria del MB del 3,4%. *(Modificado de Furth et al., 1963.)*

El hipotiroidismo aparece finalmente tras el tratamiento con radioyodo, sobre todo en pacientes con enfermedad de Graves, pero se trata con facilidad mediante terapia de sustitución con T_4. El radioyodo se debe evitar en los niños y en las pacientes embarazadas debido a la posible afectación del feto. Igualmente existe un riesgo teórico aumentado de cáncer de tiroides, si bien esto no se ha constatado después de aplicar un tratamiento terapéutico.

La captación del ^{131}I y otros isótopos de yodo puede utilizarse a fin de estudiar la función tiroidea. Se administra por vía oral o intravenosa una dosis de un isótopo marcador y se mide la cantidad acumulada en la tiroides con una gammacámara situada sobre la glándula. Otra aplicación de este fármaco se da en el tratamiento del cáncer de tiroides.

TIOUREILENOS

Este grupo de fármacos engloba el **carbimazol**, el **metimazol** y el **propiltiouracilo.** Desde el punto de vista estructural, están relacionados con la tiourea, y el grupo tiocarbamida (S–C–N) es fundamental para su actividad antitiroidea.

Mecanismo de acción

Los tioureilenos disminuyen la síntesis de hormonas tiroideas por la glándula y logran reducir progresivamente los signos y síntomas de tirotoxicosis; el metabolismo basal y la frecuencia cardíaca se normalizan al cabo de 3-4 semanas. No se conoce bien cómo actúan, aunque hay indicios de que inhiben la yodación de los residuos tirosilo de la tiroglobulina (v. figs. 34.1 y 34.2). Se cree que inhiben las reacciones catalizadas por la tiroperoxidasa, al actuar como sustratos del supuesto complejo peroxidasa-yodo, lo que inhibe competitivamente la interacción con la tirosina. El propiltiouracilo reduce además la desyodación de T_4 a T_3 en los tejidos periféricos.

Aspectos farmacocinéticos

Los tioureilenos se administran por vía oral. El carbimazol se convierte rápidamente en su metabolito activo metimazol, que se distribuye en toda el agua corporal y posee una semivida plasmática de 6-15 h. Una dosis media de carbimazol inhibe en más del 90% la organificación del yodo en 12 h. La respuesta clínica completa a estos y otros fármacos antitiroideos, no obstante, puede demorarse varias semanas (fig. 34.5), en parte debido a la prolongada semivida de la T_4 y también a que la tiroides puede tener gran cantidad de hormona almacenada, que debe consumirse antes de que comience a manifestarse el efecto del fármaco. Se cree que el propiltiouracilo actúa algo más rápido debido a la inhibición de la conversión periférica de T_4 en T_3.

Tanto el metimazol como el propiltiouracilo atraviesan la placenta y aparecen en la leche, aunque este efecto es menos pronunciado con el propiltiouracilo, debido a su mayor unión a proteínas plasmáticas. Tras su degradación, los metabolitos se excretan con la orina; el propiltiouracilo se excreta con mayor rapidez que el metimazol. Los tioureilenos no se concentran en la tiroides.

Efectos adversos

Los efectos adversos más peligrosos de los tioureilenos son la neutropenia y la agranulocitosis (v. capítulo 24). Esta es relativamente infrecuente, puesto que su incidencia es del 0,1-1,2% y es reversible al suspender el tratamiento. Se ha de avisar a los pacientes de que comuniquen de inmediato los síntomas (en especial el dolor de garganta) y de que se sometan a un análisis de sangre. También pueden aparecer otros síntomas, como exantemas (2-25%), cefalea, náuseas, ictericia y dolor articular.

YODO/YODURO

El yodo se convierte *in vivo* en yoduro (I^-), que inhibe transitoriamente la liberación de hormonas tiroideas. Si se administran dosis altas de yodo a pacientes con tirotoxicosis, los síntomas remiten en 1-2 días. Se produce una inhibición de la secreción

de hormonas tiroideas y, al cabo de 10-14 días, una acusada reducción de la vascularización de la glándula, que se hace más pequeña y más firme. A menudo, el yodo se administra por vía oral en una solución que contiene yoduro potásico *(«yodo de Lugol»)*. Si la administración es continua, su efecto es máximo a los 10-15 días y luego disminuye. El mecanismo de acción no se conoce por completo; podría inhibir la yodación de la tiroglobulina, probablemente al inhibir la generación del H_2O_2 necesario para este proceso.

Sus utilidades principales son la preparación de sujetos hipertiroideos para la cirugía y como parte del tratamiento de crisis tirotóxicas graves *(tormenta tiroidea)*. Se usa, además, tras la exposición a fugas accidentales de yodo radiactivo procedente de reactores nucleares, para reducir la captación del isótopo radioactivo en la tiroides. Pueden surgir reacciones alérgicas: angioedema, exantemas y fiebre yatrogénica. El lagrimeo, la conjuntivitis, el dolor en las glándulas salivales y un síndrome de tipo resfriado son efectos adversos relacionados con la dosis y debidos a que el yoduro, por medio de mecanismos de transporte, se concentra en las lágrimas y la saliva.

OTROS FÁRMACOS UTILIZADOS

Los β-bloqueantes, por ejemplo, el **propranolol** y el **nadolol** (capítulo 14), no son fármacos antitiroideos, pero son útiles para disminuir muchos de los signos y síntomas del hipertiroidismo, como taquicardia, arritmias, temblor y agitación. Se utilizan en la preparación de los pacientes tirotóxicos para la cirugía, además de en la mayoría de los hipertiroideos durante el período inicial a la espera de la aparición del efecto de los tioureilenos o el radioyodo; también se usan en el tratamiento de una crisis hipertiroidea aguda. Los colirios que contienen **guanetidina,** un bloqueante noradrenérgico (capítulo 14), se emplean para aliviar el exoftalmos del hipertiroidismo (que no mejora con los fármacos antitiroideos); la guanetidina actúa relajando el músculo liso de inervación simpática que produce la retracción del párpado. El exoftalmos de la enfermedad de Graves puede requerir glucocorticoides (p. ej., **prednisolona** o **hidrocortisona**) o descompresión quirúrgica. Algunos fármacos (como los compuestos colecistográficos o los antiepilépticos), así como los denominados «interruptores o disruptores endocrinos» ambientales,[7] pueden interferir en la producción normal de hormonas tiroideas.

HIPOTIROIDISMO

No existe ningún fármaco que estimule específicamente la síntesis o liberación de hormonas tiroideas. El único tratamiento eficaz del hipotiroidismo, salvo que se deba a una deficiencia de yodo (en cuyo caso se trata con yoduro), consiste en administrar las propias hormonas tiroideas en forma de terapia de sustitución. La T_4 (nombre oficial: **levotiroxina**) y T_3 (nombre oficial: **liotironina**) sintéticas, idénticas a las hormonas naturales, se administran por vía oral. La levotiroxina, en forma de sal sódica y dosis de 50-100 μg/día, es habitualmente el fármaco de elección. La liotironina muestra una acción más rápida y una duración de acción más corta, y por lo general se reserva para el tratamiento urgente de trastornos como el coma mixedematoso, en los que sus características resultan ventajosas.

Pueden aparecer efectos adversos en caso de sobredosis; además de los signos y síntomas de hipertiroidismo, existe el riesgo de precipitar una angina de pecho, arritmias o incluso insuficiencia cardíaca. Los efectos de sobredosis menos intensas son más larvados; el paciente se siente bien, pero la resorción ósea está aumentada y provoca osteoporosis (capítulo 36).

El uso de fármacos para tratar el cáncer tiroideo (v. Kojic et al., 2012) es un tema especializado y no lo abordaremos en este texto.

La utilización de los fármacos que actúan sobre la tiroides se expone en el cuadro clínico.

[7]Así se llama a ciertos agentes químicos fabricados por el hombre, como ciertos pesticidas o herbicidas (p. ej., bifenilos policlorados), que se mantienen durante mucho tiempo en el medio ambiente y que son ingeridos con los alimentos. El sistema endocrino es particularmente sensible a ellos, en especial durante el desarrollo.

Fármacos en las enfermedades tiroideas



Fármacos para el hipertiroidismo

- El *radioyodo* (^{131}I), administrado por vía oral, es captado selectivamente por la tiroides y lesiona las células; emite radiación β de pequeño alcance, que afecta solo a las células foliculares tiroideas. En último término puede aparecer hipotiroidismo.
- Los *tioureilenos* (p. ej., **carbimazol, propiltiouracilo**) disminuyen la síntesis de hormonas tiroideas; actúan a través de la inhibición de la tiroperoxidasa, con lo cual reducen la yodación de la tiroglobulina. Se administran por vía oral.
- El *yoduro,* administrado por vía oral en dosis altas, reduce transitoriamente la secreción de hormonas tiroideas y disminuye la vascularización de la glándula.

Fármacos para el hipotiroidismo

- La **levotiroxina** ejerce los mismos efectos que la tiroxina endógena; se administra por vía oral.
- La **liotironina** posee todos los efectos de la triyodotironina endógena; se administra por vía oral o intravenosa.

Aplicaciones clínicas de los fármacos que actúan sobre la tiroides



Radioyodo

- Hipertiroidismo (enfermedad de Graves, bocio tóxico multinodular).
- Recidiva del hipertiroidismo tras el fracaso del tratamiento farmacológico o quirúrgico.

Carbimazol o propiltiouracilo

- Hipertiroidismo (bocio tóxico difuso), siendo necesario al menos 1 año de tratamiento.
- Previamente a la cirugía del bocio tóxico.
- Como parte del tratamiento de una crisis tirotóxica aguda (hipertiroidismo muy grave); se prefiere el **propiltiouracilo** debido a que reduce la conversión de T_4 a T_3 en los tejidos periféricos. Se emplean también β-bloqueantes (p. ej., **propranolol**).

Hormonas tiroideas y yodo

- La **levotiroxina** (T_4) constituye el tratamiento de sustitución habitual en el hipotiroidismo.
- La **liotironina** (T_3) es el tratamiento de elección del coma mixedematoso.
- El yodo disuelto en yoduro potásico acuoso **(«yodo de Lugol»)** se emplea para controlar a corto plazo la tirotoxicosis antes de la cirugía. Reduce la vascularización de la glándula.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA Y LECTURAS RECOMENDADAS

Bassett, J.H.D., Harvey, C.B., Williams, G.R., 2003. Mechanisms of thyroid hormone receptor-specific nuclear and extranuclear actions. Mol. Cell. Endocrinol. 213, 1-11. (*An excellent and comprehensive review dealing with the actions of thyroid hormones through the nuclear receptor mechanism as well as other actions through G protein-coupled receptors and other pathways*)

Blackburn, C.M., McConahey, W.M., Keating, Jr., F.R., Albert, A., 1954. Calorigenic effects of single intravenous doses of L-triiodothyronine and L-thyroxine in myxedematous persons. J. Clin. Invest. 33, 819-824.

Bou Khalil, R., Richa, S., 2011. Thyroid adverse effects of psychotropic drugs: a review. Clin. Neuropharmacol. 34, 248-255. (*Many patients taking psychotropic drugs present with thyroid problems. This review deals with the role played by antipsychotic drugs in this phenomenon*)

Braga, M., Cooper, D.S., 2001. Clinical review 129. Oral cholecystographic agents and the thyroid. J. Clin. Endocrinol. Metab. 86, 1853-1860. (*Discusses the deleterious effect of imaging agents on thyroid function*)

Cignini, P., Cafa, E.V., Giorlandino, C., Capriglione, S., Spata, A., Dugo, N., 2012. Thyroid physiology and common diseases in pregnancy: review of literature. J. Prenat. Med. 6, 64-71. (*Makes the point that increased rates of thyroid abnormalities are seen in pregnancy and that many go undiagnosed. Also deals with clinical management of these cases*)

Furth, E.D., Becker, D.V., Schwartz, M.S., 1963. Significance of rate of response of basal metabolic rate and serum cholesterol in hyperthyroid patients receiving neomercazole and other antithyroid agents. J. Clin. Endocrinol. Metab 23, 1130-1140.

Hadj Kacem, H., Rebai, A., Kaffel, N., et al., 2003. PDS is a new susceptibility gene to autoimmune thyroid diseases: association and linkage study. J. Clin. Endocrinol. Metab. 88, 2274-2280. (*Interesting article on the PDS transporter protein and its contribution to disease susceptibility*)

Kahaly, G.J., Dillmann, W.H., 2005. Thyroid hormone action in the heart. Endocr. Rev. 26, 704-728. (*A very interesting review focusing on the cardiac actions of thyroid hormones; much historical detail*)

Kelly, G.S., 2000. Peripheral metabolism of thyroid hormones: a review. Altern. Med. Rev. 5, 306-333. (*This review focuses on the role of peripheral metabolism in thyroid hormone action*)

Kojic, K.L., Kojic, S.L., Wiseman, S.M., 2012. Differentiated thyroid cancers: a comprehensive review of novel targeted therapies. Exp. Rev. Anticancer Ther. 12, 345-357. (*A review dealing with the pharmacotherapy of the most common type of thyroid cancer, differentiated thyroid carcinoma*)

Lazarus, J.H., 1997. Hyperthyroidism. Lancet 349, 339-343. (*A 'seminar' covering aetiology, clinical features, pathophysiology, diagnosis and treatment*)

Lindsay, R.S., 1997. Hypothyroidism. Lancet 349, 413-417. (*A 'seminar' emphasising the management of hypothyroidism*)

Mastorakos, G., Karoutsou, E.I., Mizamtsidi, M., Creatsas, G., 2007. The menace of endocrine disruptors on thyroid hormone physiology and their impact on intrauterine development. Endocrine 3, 219-237. (*A review of endocrine disrupters and their effects on the thyroid. Not mainstream reading but an interesting topic*)

Nilsson, M., 2001. Iodide handling by the thyroid epithelial cell. Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes 109, 13-17. (*Useful and readable review of iodide handling by the thyroid gland*)

Paschke, R., Ludgate, M., 1997. The thyrotropin receptor and its diseases. N. Engl. J. Med. 337, 1675-1679. (*Reviews aspects of TSH biology and disease*)

Roberts, C.G., Ladenson, P.W., 2004. Hypothyroidism. Lancet 363, 793-803. (*Authoritative and accessible review dealing with this thyroid pathology*)

Schmutzler, C., Kohrle, J., 1998. Implications of the molecular characterization of the sodium–iodide symporter (NIS). Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes 106, S1-S10. (*Discusses the diagnostic and therapeutic implications of the information now available as a result of the cloning of NIS*)

Surks, M.I., Ortiz, E., Daniels, G.H., et al., 2004. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. JAMA 291, 228-238. (*Discusses and reviews the treatment of subclinical thyroid disease in detail; primarily of interest to clinical students*)

Yen, P.M., 2001. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. Physiol. Rev. 81, 1097-1142. (*Comprehensive review of thyroid hormone–receptor interaction and the effects of thyroid hormone on target tissues*)

Zhang, J., Lazar, M., 2000. The mechanism of action of thyroid hormones. Annu. Rev. Physiol. 62, 439-466. (*Detailed review of the molecular aspects of thyroid hormone–receptor interaction*)

35 Aparato reproductor

RESUMEN

En el presente capítulo se describe el control endocrino de los sistemas reproductores femenino y masculino como base para comprender las acciones de los fármacos utilizados en la reposición de hormonas sexuales, la anticoncepción, el tratamiento de la infertilidad, el manejo del parto y el tratamiento de la disfunción eréctil.

INTRODUCCIÓN

Los fármacos que influyen en la reproducción (tanto para impedir la concepción como, más recientemente, para tratar la esterilidad) han transformado la sociedad a lo largo de la segunda mitad del pasado siglo. En el presente capítulo resumimos brevemente los elementos más destacados de la endocrinología de la reproducción como base para la comprensión de los numerosos fármacos importantes que actúan sobre los sistemas reproductores del hombre y la mujer. Dichos fármacos se utilizan en la anticoncepción, para tratar la infertilidad, como agentes de sustitución hormonal y, en la práctica obstétrica, para influir en el desarrollo y el resultado del parto. El principio de retroalimentación negativa, que se expone de forma destacada, es básico para comprender la forma en que las hormonas controlan la reproducción,[1] así como la manera en que muchos fármacos, incluidos los utilizados para impedir o facilitar la concepción, actúan a través de estos mecanismos de retroalimentación negativa. El capítulo concluye con una breve sección dedicada a la disfunción eréctil.

CONTROL ENDOCRINO DE LA REPRODUCCIÓN

En el control hormonal de los aparatos reproductores de hombres y mujeres intervienen esteroides sexuales gonadales, péptidos hipotalámicos y gonadotropinas glucoproteicas de la adenohipófisis.

CONTROL NEUROHORMONAL DEL APARATO REPRODUCTOR FEMENINO

Durante la pubertad se produce en las jóvenes un aumento de la secreción de hormonas del hipotálamo y la hipófisis anterior, lo que estimula la secreción de estrógenos por los ovarios. Ello da lugar a la maduración de los órganos reproductores y al desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, así como a una fase de aceleración del crecimiento, seguida por el cierre de las epífisis de los huesos largos. Los esteroides sexuales, *estrógenos* y *progesterona,* participan, a partir de ese momento, en el ciclo menstrual y la gestación. Las figs. 35.1 y 35.2 muestran un esquema simplificado.

El ciclo menstrual comienza con la menstruación, que dura 3-6 días, durante los cuales se desprende la capa superficial del endometrio uterino. El endometrio se regenera durante la fase folicular del ciclo, después de que haya finalizado el flujo menstrual. Las neuronas peptidérgicas del hipotálamo secretan de forma pulsátil un factor liberador, la *hormona liberadora de gonadotropinas* (GnRH), con una frecuencia aproximada de una ráfaga de descargas cada hora. Esta hormona estimula la liberación por la adenohipófisis de las hormonas gonadótropas (v. fig. 35.1): *hormona foliculoestimulante* (FSH) y *hormona luteinizante* (LH). Estas actúan sobre los ovarios, favoreciendo el desarrollo de pequeños grupos de folículos, cada uno de los cuales contiene un óvulo. Un folículo se desarrolla más rápido que los demás y forma el folículo de Graaf (v. figs. 35.1 y 35.2E), el cual secreta estrógenos, mientras que los restantes degeneran. El folículo de Graaf maduro está formado por células tecales y granulosas, dispuestas en torno a un centro relleno de líquido en donde se encuentra el óvulo. Los estrógenos son los responsables de la fase proliferativa de la regeneración endometrial, que transcurre desde el día 5 o 6 hasta la mitad del ciclo (v. fig. 35.2B,F). Durante esta fase aumentan el grosor y la vascularización del endometrio y, en el momento de la máxima secreción de estrógenos, se produce una abundante secreción de moco cervical de pH 8-9, rico en proteínas e hidratos de carbono, que facilita la entrada de los espermatozoides. Los estrógenos ejercen una retroalimentación negativa sobre la adenohipófisis, disminuyendo la liberación de gonadotropinas cuando se administran crónicamente por vía oral con fines anticonceptivos (v. más adelante). Por otro lado, un aumento de la secreción endógena de estrógenos inmediatamente antes de la mitad del ciclo sensibiliza a las células liberadoras de LH de la hipófisis a la acción de la GnRH, lo que provoca el pico de secreción de LH de la mitad del ciclo (v. fig. 35.2C). Esto, a su vez, origina una hinchazón rápida y la rotura del folículo de Graaf y da lugar a la ovulación. Si se produce la fecundación, el óvulo fecundado pasa por las trompas de Falopio hacia el útero y comienza a dividirse según avanza por ellas.

Estimuladas por la LH, las células del folículo roto proliferan y forman el *cuerpo lúteo,* que secreta progesterona. Esta hormona actúa, a su vez, sobre el endometrio sensibilizado por los estrógenos y estimula la fase secretora del ciclo, durante la cual el endometrio se prepara para la implantación de un óvulo fecundado. Durante esta fase, el moco cervical se hace más viscoso, menos alcalino, menos copioso y, en general, menos acogedor para los espermatozoides. La progesterona ejerce una retroalimentación negativa sobre el hipotálamo y la hipófisis, reduciendo la liberación de LH. También posee un efecto termogénico que da lugar a un aumento de la temperatura corporal de alrededor de 0,5 °C con la ovulación, que se mantiene hasta el final del ciclo.

Si no se produce la implantación del óvulo, la secreción de progesterona se detiene, desencadenando la menstruación. Si tiene lugar la implantación, el cuerpo lúteo continúa secretando progesterona que, debido a su acción sobre el hipotálamo y la adenohipófisis, impide nuevas ovulaciones. El corion (un precursor de la placenta) secreta gonadotropina coriónica humana (HCG), que mantiene el recubrimiento del útero durante la gestación. Por motivos no obvios fisiológicamente, la HCG

[1]El reconocimiento de que la retroalimentación negativa es esencial para el control endocrino fue una observación profunda, realizada en 1930 por Dorothy Price, una ayudante de laboratorio en la Universidad de Chicago, al experimentar con la testosterona en ratas. Ella lo denominó «influencia recíproca» y ayuda a comprender cómo muchas hormonas reproductivas, para mayor confusión, parecen causar a la vez un efecto y su contrario si se administran en dosis distintas o con pautas diferentes.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

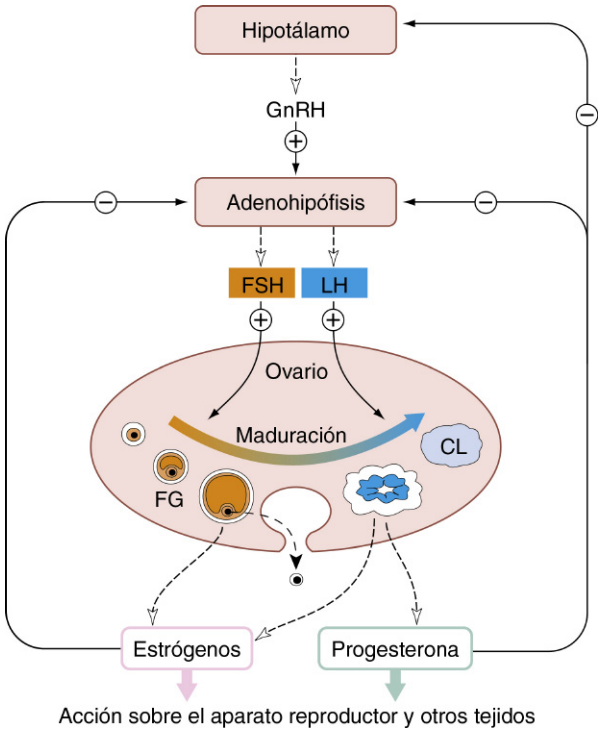


Fig. 35.1 Control hormonal del aparato reproductor femenino. En el lado izquierdo se representa el folículo de Graaf (FG) en desarrollo, que luego involuciona y forma el cuerpo lúteo (CL), representado a la derecha, después de ser liberado el óvulo (•). FSH, hormona foliculoestimulante; GnRH, hormona liberadora de gonadotropinas; LH, hormona luteinizante.

tiene otra acción farmacológica explotada terapéuticamente en el tratamiento de la infertilidad (v. más adelante): estimula la ovulación. Al avanzar el embarazo, la placenta adquiere otras funciones endocrinas, de modo que secreta una serie de hormonas, entre ellas gonadotropinas, progesterona y estrógenos. La progesterona secretada durante la gestación controla el desarrollo de los alvéolos secretores de la glándula mamaria, mientras que los estrógenos estimulan los conductos galactóforos. Tras el parto, los estrógenos, junto con la prolactina (v. capítulo 33), son los responsables de estimular y mantener la lactancia, mientras que los estrógenos en dosis suprafisiológicas la suprimen.

Los estrógenos, los progestágenos (fármacos similares a la progesterona), los andrógenos y las gonadotropinas se describen más adelante; véase la figura 35.3 para consultar información sobre las vías biosintéticas.

CONTROL NEUROHORMONAL DEL APARATO REPRODUCTOR MASCULINO

Al igual que en el femenino, las secreciones hormonales del hipotálamo, la adenohipófisis y las gónadas controlan la función del aparato reproductor masculino. La figura 35.4 muestra un esquema simplificado. La GnRH controla la secreción de gonadotropinas por la adenohipófisis. Esta secreción no es cíclica, como en las mujeres menstruantes, si bien en ambos sexos es pulsátil, igual que sucede con otras hormonas de la hipófisis anterior (v. capítulo 33). La FSH es la responsable de la integridad de los túbulos seminíferos y, después de la pubertad, es importante para la gametogénesis, a través de su acción en las células de Sertoli, que nutren y mantienen a los espermatozoides en desarrollo. La LH, que en el hombre también recibe el nombre de *hormona estimulante de las células intersticiales* (ICSH), estimula la síntesis por las células intersticiales

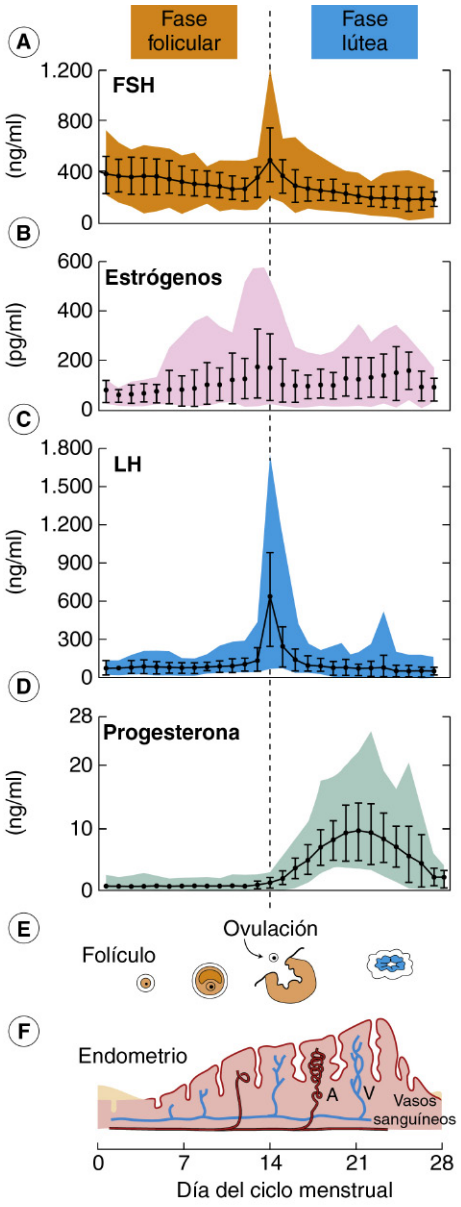


Fig. 35.2 Concentraciones plasmáticas de las hormonas ováricas y de las gonadotropinas en mujeres durante el ciclo menstrual normal. Se indica la media ± desviación estándar de 40 mujeres. Las superficies sombreadas indican el intervalo completo de observaciones. El día 1 es el comienzo de la menstruación. **E** y **F** muestran esquemáticamente las modificaciones del folículo ovárico y del endometrio a lo largo del ciclo. La ovulación se produce el día 14 del ciclo tras el pico de hormona luteinizante (LH), representado por la línea vertical discontinua. A, arteriolas; FSH, hormona foliculoestimulante; V, vénulas. *(Tomado de van de Wiele R L, Dyrenfurth I 1974 Pharmacol Rev 25, 189-217.)*

(células de Leydig) de andrógenos, especialmente *testosterona*. La secreción de LH/ICSH comienza en la pubertad y la consiguiente secreción de testosterona induce la maduración de los órganos reproductores y el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios. A partir de ese momento, la función principal de la testosterona es el mantenimiento de la espermatogénesis y, por tanto, de la fertilidad; esta acción está mediada por las células de Sertoli. La testosterona también es importante para la maduración de los espermatozoides a lo largo de su recorrido por el epidídimo y el conducto deferente. Otra acción de la testosterona es un efecto de retroalimentación negativa

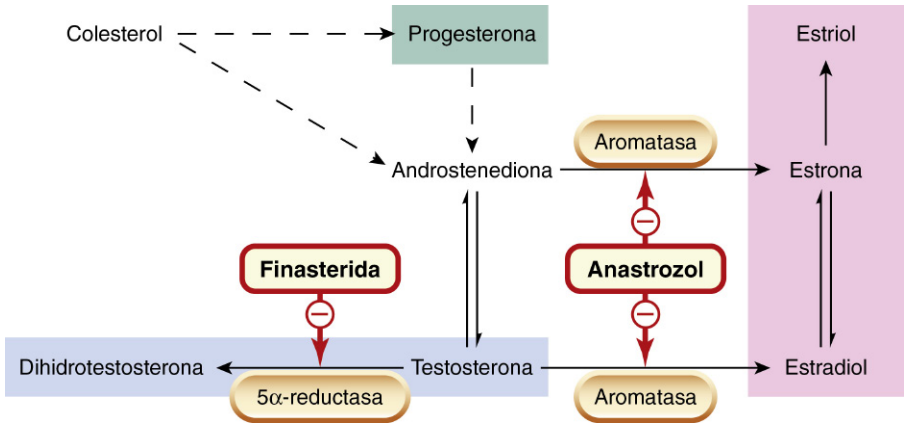


Fig. 35.3 Vía biosintética de andrógenos y estrógenos con los lugares de acción de algunos fármacos. (Véase también la figura 33.5.) La finasterida se utiliza en la hiperplasia prostática benigna y el anastrozol en el tratamiento del cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas.

Control hormonal del aparato reproductor femenino

- El ciclo menstrual comienza con la menstruación.
- La hormona liberadora de gonadotropinas, liberada por el hipotálamo, actúa sobre la adenohipófisis, donde estimula la liberación de la hormona foliculoestimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH).
- Las gonadotropinas estimulan el desarrollo del folículo. La FSH es la principal hormona estimulante de la liberación de estrógenos. La LH estimula la ovulación a mitad del ciclo y es la principal hormona que controla la secreción posterior de progesterona por el cuerpo lúteo.
- Los estrógenos controlan la fase proliferante del endometrio y ejercen una retroalimentación negativa sobre la adenohipófisis. La progesterona controla la fase secretora tardía y ejerce una retroalimentación negativa sobre el hipotálamo y la adenohipófisis.
- Si un óvulo fecundado logra implantarse, el cuerpo lúteo continúa secretando progesterona.
- Tras la implantación adquiere importancia la gonadotropina coriónica humana (HCG) producida por el corion y, al avanzar la gestación, la placenta secreta progesterona, HCG y otras hormonas.

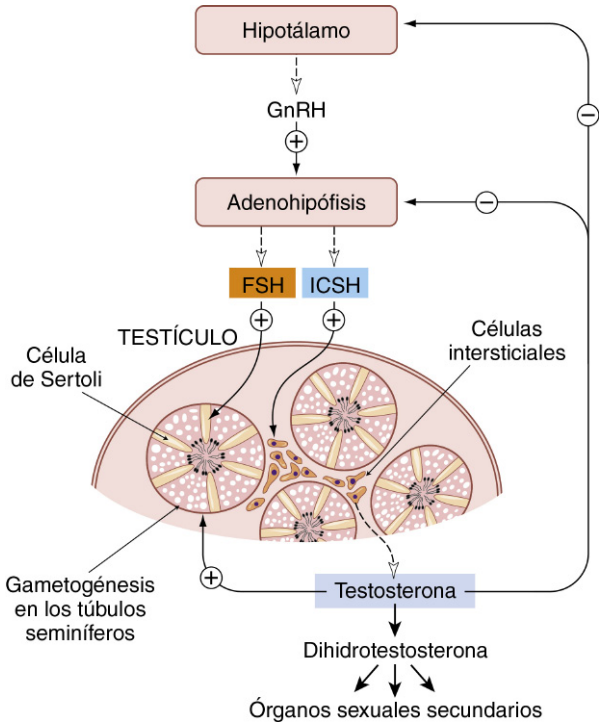


Fig. 35.4 Interrelaciones hormonales en el control del aparato reproductor masculino. FSH, hormona foliculoestimulante; GnRH, hormona liberadora de gonadotropinas; ICSH, hormona estimulante de las células intersticiales.

sobre la adenohipófisis, que modula su sensibilidad a la GnRH y controla así la secreción de LH/ICSH. La testosterona ejerce marcados efectos anabolizantes: favorece el desarrollo muscular y el crecimiento óseo y da lugar a un rápido aumento de la talla (el estirón puberal) con la pubertad, seguido por el cierre de las epífisis de los huesos largos.

La secreción de testosterona está controlada fundamentalmente por la LH/ICSH, aunque también interviene la FSH, probablemente mediante la liberación de un factor similar a la GnRH por las células de Sertoli (que son su diana principal). Las células intersticiales que sintetizan testosterona también poseen receptores de prolactina, que pueden influir en la secreción de testosterona al aumentar el número de receptores de LH/ICSH.

EFECTOS DE LAS HORMONAS SEXUALES SOBRE LA CONDUCTA

Además de controlar el ciclo menstrual, los esteroides sexuales influyen en el comportamiento sexual. Se conocen dos tipos de control, denominados *organizativo* y *activador*.

El control *organizativo* se refiere al hecho de que la diferenciación sexual del cerebro puede ser alterada permanentemente por la presencia o ausencia de esteroides sexuales en momentos clave del desarrollo. En ratas, la administración de andrógenos a hembras a los pocos días del nacimiento provoca una virilización duradera de la conducta. Por otro lado, la castración neonatal de ratas macho hace que desarrollen una conducta femenina. El desarrollo cerebral en ausencia de esteroides sexuales sigue un patrón femenino, pero se convierte en un patrón masculino si se expone el hipotálamo a andrógenos en una fase determinada del desarrollo. Se ha demostrado una virilización similar de la conducta, aunque menos completa, en crías hembra de primates no humanos tras la administración de andrógenos; es probable que lo mismo suceda en los seres humanos cuando una mujer embarazada se expone a una cantidad excesiva de andrógenos.

El efecto *activador* de los esteroides sexuales se refiere a su capacidad para modificar la conducta sexual una vez que el desarrollo sexual ya es completo. En general, tanto los estrógenos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

como los andrógenos incrementan la actividad sexual en el sexo correspondiente. La **oxitocina,** que es importante durante el parto (v. más adelante), también influye en la conducta de apareamiento y crianza, y sus efectos sobre el sistema nervioso central se regulan por los estrógenos (v. capítulo 33).

FÁRMACOS QUE INFLUYEN EN LA FUNCIÓN REPRODUCTORA

ESTRÓGENOS

Los estrógenos son sintetizados por los ovarios y la placenta y, en pequeñas cantidades, por el testículo y la corteza suprarrenal. Los estrógenos (y otros esteroides) se sintetizan a partir del colesterol. Los precursores inmediatos de los estrógenos son sustancias androgénicas: androstenediona o testosterona (v. fig. 35.3). Existen tres estrógenos endógenos principales en humanos: *estradiol, estrona* y *estriol* (v. fig. 35.3). El estradiol es el más potente y representa el principal estrógeno secretado por el ovario. Al comienzo del ciclo menstrual, su concentración plasmática es de 0,2 nmol/l y aumenta a ~2,2 nmol/l a mitad del ciclo.

Acciones

Los estrógenos actúan de forma coordinada con la progesterona e inducen la síntesis de receptores de progesterona en el útero, la vagina, la adenohipófisis y el hipotálamo. En cambio, la progesterona disminuye la expresión de receptores de estrógenos en el aparato reproductor, al reducir su síntesis. La *prolactina* (v. capítulo 33) también influye en el efecto de los estrógenos, ya que aumenta el número de receptores estrogénicos en la glándula mamaria, aunque no ejerce acción alguna sobre la expresión de dichos receptores estrogénicos en el útero.

Los efectos de los estrógenos exógenos dependen del estado de madurez sexual que exista en el momento de su administración:

- En el hipogonadismo primario: los estrógenos estimulan el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios y aceleran el crecimiento.
- En mujeres adultas con amenorrea primaria: los estrógenos, administrados cíclicamente junto con la progesterona, inducen un ciclo artificial.
- En mujeres sexualmente maduras: los estrógenos (junto con un progestágeno) actúan como anticonceptivos.
- Durante o después de la menopausia: la reposición con estrógenos evita los síntomas menopáusicos y la pérdida de masa ósea.

Los estrógenos ejercen varias acciones metabólicas, entre ellas una acción mineralocorticoide (retención hidrosalina) y anabolizante leve. Aumentan las concentraciones plasmáticas de lipoproteínas de alta densidad, un efecto potencialmente ventajoso (capítulo 23) que puede contribuir al riesgo relativamente bajo de ateromatosis que existe en las mujeres premenopáusicas en comparación con los hombres de la misma edad. Sin embargo, los estrógenos incrementan la coagulabilidad de la sangre, por lo que las píldoras anticonceptivas con una cantidad elevada de estrógenos pueden aumentar el riesgo de tromboembolia.

Mecanismo de acción

Los estrógenos se unen a receptores nucleares, al igual que otras hormonas esteroideas (capítulo 3). Existen al menos dos tipos de receptores estrogénicos, denominados ERα y ERβ. La unión del estrógeno se sigue de la interacción de los complejos resultantes con sitios específicos del ADN y de los consiguientes efectos genéticos. Además de estos receptores intracelulares «clásicos», cada vez hay más indicios de que algunos de los efectos de los estrógenos, sobre todo sus rápidas acciones vasculares, están mediados por receptores de membrana, entre los que se encuentra un receptor de estrógenos acoplado a proteínas G («GPER»; v. revisión de Nilsson et al., 2011). La vasodilatación aguda inducida por el 17-β-estradiol se encuentra mediada por el óxido nítrico, y un estrógeno de origen vegetal (fitoestrógeno), denominado **genisteína** (selectivo de ERβ, además de tener efectos bastante claros al inhibir las proteína cinasas específicas de tirosina), es tan potente como el 17-β-estradiol en este aspecto (Walker et al., 2001). Los moduladores de los receptores de estrógenos (agonistas o antagonistas de estrógenos con selectividad por ciertos receptores) se tratan más adelante.

Preparados

Existen muchos preparados de estrógenos (orales, transdérmicos, intramusculares, implantables y tópicos) para numerosas indicaciones. Existen preparados con estrógenos naturales (p. ej., **estradiol, estriol**) y sintéticos (p. ej., **mestranol, etinilestradiol, dietilestilbestrol**). Los estrógenos se presentan individualmente o combinados con un progestágeno.

Aspectos farmacocinéticos

Tanto los estrógenos naturales como los sintéticos se absorben bien en el tubo digestivo, pero tras la absorción, los estrógenos naturales son metabolizados rápidamente por el hígado, mientras que los sintéticos se degradan con menor rapidez. Se produce una circulación enterohepática variable. La mayor parte de los estrógenos se absorben con rapidez a través de la piel y las mucosas. Pueden administrarse por vía tópica en la vagina en forma de cremas o pesarios de efecto local. En el plasma, los estrógenos naturales circulan unidos a la albúmina y a una globulina transportadora de esteroides sexuales. Los estrógenos naturales son excretados con la orina en forma de glucurónidos y sulfatos.

Efectos adversos

Los efectos adversos de los estrógenos abarcan desde los frecuentes y molestos hasta otros potencialmente mortales, pero infrecuentes: hipersensibilidad mamaria, náuseas, vómitos, anorexia, retención hidrosalina con el consiguiente edema, y aumento del riesgo de tromboembolia. Los efectos adversos de los anticonceptivos orales se estudian con mayor detalle más adelante.

Cuando se utilizan intermitentemente como tratamiento hormonal sustitutivo, los estrógenos producen una hemorragia seudomenstrual. También provocan hiperplasia endometrial, salvo que se administren cíclicamente junto con un progestágeno. En los hombres, los estrógenos ocasionan feminización.

La administración de estrógenos a mujeres embarazadas puede provocar anomalías genéticas en su descendencia: el carcinoma de vagina fue más frecuente en mujeres jóvenes cuyas madres recibieron tratamiento con dietilestilbestrol al comienzo de su gestación en un intento, mal planteado, de prevenir abortos (v. capítulo 57).

Las aplicaciones clínicas de los estrógenos y antiestrógenos se enumeran en el cuadro clínico (v. más adelante). Véase también la sección posterior sobre tratamiento hormonal sustitutivo (THS) posmenopáusico.

MODULADORES DE LOS RECEPTORES DE ESTRÓGENOS

El **raloxifeno,** un «modulador selectivo de los receptores estrogénicos» (SERM), ejerce efectos antiestrogénicos en la mama y el tejido endometrial, pero efectos estrogénicos sobre el hueso, el metabolismo lipídico y la coagulación sanguínea. Se utiliza en la prevención y el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica (capítulo 36) y reduce la incidencia de cáncer de mama positivo para receptores de estrógenos de un modo similar al **tamoxifeno,** pero con menos efectos adversos (Barret-Connor et al., 2006; Vogel et al., 2006). La Food and Drug Administration de EE. UU. ha autorizado su uso para reducir el riesgo de cáncer de mama invasivo en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis o con un alto riesgo de padecer este tipo de

cáncer. A diferencia de los estrógenos, no evita los sofocos posmenopáusicos.

El tamoxifeno ejerce un efecto antiestrogénico sobre el tejido mamario, pero desarrolla en cambio efectos estrogénicos sobre los lípidos plasmáticos, el endometrio y el hueso. Produce efectos adversos leves de tipo estrogénico compatibles con su actividad de agonista parcial. El complejo receptor de estrógeno-tamoxifeno no se disocia fácilmente, por lo que interfiere en el reciclaje de los receptores.

El tamoxifeno regula al alza el factor de crecimiento transformante β, una citocina que retrasa la progresión de las neoplasias malignas y que desempeña también un papel destacado en el control del equilibrio entre los osteoblastos productores de hueso y los osteoclastos que reabsorben el hueso (capítulo 36).

En el capítulo 56 se trata con más detalle el uso del tamoxifeno en el tratamiento y prevención del cáncer de mama.

ANTIESTRÓGENOS

Los antiestrógenos compiten con los estrógenos naturales por los receptores de los órganos diana; además de los SERM (raloxifeno, tamoxifeno), que son agonistas parciales en algunos tejidos y antagonistas en otros, hay fármacos que son antagonistas puros de los receptores estrogénicos.

El **clomifeno** inhibe la unión de estrógenos en la hipófisis anterior, impidiendo así la retroalimentación negativa y aumentando enormemente la secreción de GnRH y gonadotropinas. Esto estimula y agranda los ovarios, incrementa la secreción de estrógenos e induce la ovulación. Estos fármacos se utilizan para tratar la esterilidad por falta de ovulación. Son frecuentes los embarazos gemelares, pero las gestaciones múltiples son raras.

En el cuadro clínico se incluye un resumen de los usos clínicos de los estrógenos y los antiestrógenos.

PROGESTÁGENOS

La hormona progestágena natural es la *progesterona* (v. figs. 35.2 y 35.3). Es secretada por el cuerpo lúteo en la segunda fase del ciclo menstrual y por la placenta en el embarazo. El testículo y la corteza suprarrenal también secretan pequeñas cantidades.

Los progestágenos actúan, al igual que otras hormonas esteroideas, sobre receptores intracelulares. La densidad de receptores de progesterona es controlada por los estrógenos (v. anteriormente).

Preparados

Existen dos tipos principales de progestágenos:

1. La hormona natural y sus derivados (p. ej., **hidroxiprogesterona, medroxiprogesterona, didrogesterona**). La propia progesterona es prácticamente inactiva por vía oral, debido al metabolismo hepático presistémico. Existen otros derivados disponibles para su administración oral, intramuscular o a través de la vagina o el recto.
2. Derivados de la testosterona (p. ej., **noretisterona, norgestrel** y **etinodiol**) que pueden administrarse por vía oral. Los dos primeros poseen cierta actividad androgénica y son metabolizados a derivados estrogénicos. Entre los progestágenos más modernos utilizados con fines anticonceptivos figuran el **desogestrel** y el **gestodeno;** parecen causar menos efectos adversos sobre los lípidos que el etinodiol y pueden considerarse en las mujeres que experimentan efectos secundarios como acné, depresión y hemorragias intercurrentes con los fármacos más antiguos. Sin embargo, estos fármacos modernos se han asociado a un mayor riesgo de tromboembolias venosas (v. más adelante).

Estrógenos y antiestrógenos

- Los estrógenos endógenos son el estradiol (el más potente), la estrona y el estriol; existen numerosas moléculas sintéticas exógenas (p. ej., **etinilestradiol**).
- El mecanismo de acción consiste en la interacción con receptores intracelulares (ERα o ERβ) en los tejidos diana, tras lo cual se produce una modificación de la transcripción génica. Algunos de los rápidos efectos vasculares de los estrógenos están mediados por un receptor de estrógenos acoplado a proteínas G (GPER).
- Los efectos farmacológicos dependen de la madurez sexual del receptor:
  - Antes de la pubertad estimulan el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios.
  - Administrados cíclicamente a mujeres adultas inducen un ciclo menstrual artificial y se utilizan como anticonceptivos.
  - Administrados durante la menopausia o después de esta previenen los síntomas menopáusicos y protegen frente a la osteoporosis, aunque incrementan el riesgo de tromboembolias.
- Los antiestrógenos son antagonistas competitivos o agonistas parciales. El **tamoxifeno** se utiliza en el cáncer de mama dependiente de estrógenos. El **clomifeno** induce la ovulación al inhibir la retroalimentación negativa sobre el hipotálamo y la adenohipófisis.
- Se están desarrollando fármacos selectivos que se comportan como agonistas estrogénicos en algunos tejidos y como antagonistas en otros. El **raloxifeno** (uno de estos fármacos) se emplea para tratar y prevenir la osteoporosis; también protege frente al cáncer de mama.

Aplicaciones clínicas de los estrógenos y los antiestrógenos

Estrógenos

- Terapia de sustitución:
  - Insuficiencia ovárica primaria (p. ej., síndrome de Turner).
  - Insuficiencia ovárica secundaria (menopausia), para combatir los sofocos y la sequedad vaginal y conservar la masa ósea.
- Anticoncepción.
- Cáncer de próstata y de mama (en estos casos han sido desplazados en gran medida por otros tratamientos hormonales; v. capítulo 56).

Antiestrógenos

- Tratamiento del cáncer de mama sensible a estrógenos **(tamoxifeno).**
- Inducción de la ovulación **(clomifeno)** en el tratamiento de la esterilidad.

Acciones

Los efectos farmacológicos de los progestágenos son, básicamente, iguales que los fisiológicos descritos anteriormente. Las acciones relacionadas con la anticoncepción se detallan más adelante.

Aspectos farmacocinéticos

La progesterona inyectada se fija a la albúmina y no a la globulina transportadora de esteroides sexuales. Parte de ella se deposita en el tejido adiposo. Es metabolizada por el hígado, y los productos, pregnenolona y pregnandiol, se conjugan con ácido glucurónico y se excretan con la orina.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Efectos adversos

Entre los efectos adversos de los progestágenos destacan los efectos androgénicos débiles. Otros consisten en acné, retención de líquidos, cambios del peso corporal, depresión, alteraciones de la libido, molestias mamarias, síntomas premenstruales, ciclos menstruales irregulares y hemorragias intercurrentes. Se observa una mayor incidencia de tromboembolias.

Las aplicaciones clínicas se resumen más adelante en el cuadro clínico.

ANTIPROGESTÁGENOS

La **mifepristona** es un agonista parcial de los receptores de progesterona. Sensibiliza el útero a la acción de las prostaglandinas. Se administra por vía oral y su semivida plasmática es de 21 h. Se combina con una prostaglandina (como el **gemeprost;** v. más adelante) como alternativa médica a la interrupción quirúrgica del embarazo (v. cuadro clínico).

TRATAMIENTO HORMONAL SUSTITUTIVO POSMENOPÁUSICO

En la menopausia, natural o inducida por vía quirúrgica, se reduce la función ovárica y disminuye la concentración de estrógenos. Tradicionalmente, las ventajas e inconvenientes del tratamiento hormonal sustitutivo (THS) en esta situación han sido polémicos, y las nociones aceptadas se han ido revisando (v. Davis et al., 2005). El THS suele incluir la administración continua o cíclica de dosis bajas de uno o más estrógenos, con o sin un progestágeno. Este tratamiento ejerce algunos efectos positivos bien definidos:

- Mejora de los síntomas provocados por la disminución de los estrógenos, por ejemplo, sofocos y sequedad vaginal.
- Prevención y tratamiento de la osteoporosis, aunque se suelen escoger otros fármacos para esta indicación (capítulo 36).

El tratamiento de reposición estrogénica no reduce el riesgo de cardiopatía coronaria, a pesar de algunos resultados prometedores en este sentido, y tampoco se ha demostrado que reduzca el deterioro de la función cognitiva relacionado con la edad. Entre sus inconvenientes figuran:

- Sangrado uterino asociado a la retirada de compuestos que se administran en ciclos.
- Reacciones adversas asociadas a los progestágenos (v. más adelante).
- Aumento del riesgo de cáncer de endometrio si el estrógeno no se acompaña de un progestágeno.
- Aumento del riesgo de cáncer de mama, relacionado con la duración del THS y que desaparece a los 5 años de su interrupción.
- Aumento del riesgo de tromboembolia venosa (el riesgo se duplica en mujeres tratadas con THS combinado durante 5 años).

Consulte la lista de recursos de Internet en «Bibliografía y lecturas recomendadas» para acceder a una lista en la que se cuantifican los riesgos de cáncer (de mama, endometrio, ovario, etc.), tromboembolia venosa, accidente cerebrovascular y enfermedad arterial coronaria, correlacionados con la edad y la duración del THS.

Los estrógenos utilizados en el THS pueden administrarse por vía oral (estrógenos conjugados, estradiol, estriol), por vía vaginal (estriol), mediante parches transdérmicos (estradiol) o en implantes subcutáneos (estradiol). La **tibolona** se comercializa para el tratamiento breve de los síntomas asociados a la deficiencia estrogénica. Posee actividad estrogénica, progestágena y androgénica débil y puede administrarse de forma continua sin progesterona cíclica (lo que evita las molestas hemorragias por interrupción).

Progestágenos y antiprogestágenos



- La hormona endógena es la progesterona. Algunos ejemplos de fármacos sintéticos son el derivado de progesterona **medroxiprogesterona** y el derivado de testosterona **noretisterona.**
- El mecanismo de acción es, como el de otros esteroides, a través de receptores intracelulares y alteraciones de la expresión génica. Los estrógenos estimulan la síntesis de receptores de progesterona, mientras que la progesterona inhibe la síntesis de receptores estrogénicos.
- Sus principales usos terapéuticos son la anticoncepción oral y los tratamientos de reposición estrogénica, así como el tratamiento de la endometriosis.
- El antiprogestágeno **mifepristona,** combinado con análogos de prostaglandinas, representa una alternativa médica eficaz a la interrupción quirúrgica del embarazo incipiente.

Aplicaciones clínicas de los progestágenos y los antiprogestágenos



Progestágenos

- Anticoncepción:
  - Junto con **estrógenos** en la *píldora anticonceptiva oral combinada*.
  - Como *píldora anticonceptiva que únicamente contiene progesterona*.
  - Como método anticonceptivo *inyectable* o *implantable* únicamente con progesterona.
  - Como parte de un sistema anticonceptivo *intrauterino*.
- Combinados con **estrógenos** como *tratamiento sustitutivo estrogénico* en mujeres con útero intacto, para prevenir la hiperplasia y el carcinoma endometriales.
- En la *endometriosis*.
- En el *carcinoma endometrial;* su aplicación en el cáncer de mama y el cáncer renal ha disminuido.
- Otras indicaciones de eficacia poco demostrada como diversos trastornos menstruales.

Antiprogestágenos

- Interrupción médica del embarazo: **mifepristona** (agonista parcial) combinada con una prostaglandina (p. ej., **gemeprost**).

ANDRÓGENOS

La *testosterona* es el principal andrógeno natural. Es sintetizado sobre todo por las células intersticiales del testículo y, en menor cantidad, por los ovarios y la corteza suprarrenal. La síntesis suprarrenal de andrógenos está influenciada por la corticotropina (ACTH). Al igual que otras hormonas esteroideas, se sintetiza a partir del colesterol. La deshidroepiandrosterona y la androstenediona son intermediarios importantes. Son liberados por las gónadas y la corteza suprarrenal y convertidos en testosterona en el hígado (v. fig. 35.3).

Acciones

En general, los efectos de los andrógenos exógenos son los mismos que los de la testosterona y dependen de la edad y el

sexo del paciente. Si se administran a niños antes de la pubertad, los afectados no llegan a alcanzar su estatura máxima prevista, como consecuencia del cierre prematuro de las epífisis de los huesos largos. En niños que ya han llegado a la pubertad, tiene lugar un rápido desarrollo de los caracteres sexuales secundarios (con crecimiento de vello facial, axilar y púbico y cambio del tono de voz), maduración de los órganos reproductores y un significativo aumento de la masa muscular. Se produce un «estirón», con aceleración brusca del aumento anual habitual de la estatura en los niños, seguida de una interrupción de este crecimiento continuo. En adultos, los efectos anabolizantes pueden acompañarse de retención hidrosalina. La piel se hace más gruesa y puede oscurecerse y las glándulas sebáceas se tornan más activas, lo que favorece la aparición de acné. El peso corporal y la masa muscular aumentan, en parte debido a la retención de agua. Los andrógenos inducen cierta sensación de bienestar y un incremento del vigor físico, pudiéndose registrar asimismo un aumento de la libido. La medida en la que son o no responsables de la conducta sexual es objeto de controversia, al igual que lo es su posible contribución al comportamiento agresivo. Paradójicamente, la administración de testosterona inhibe la espermatogénesis, por lo que reduce la fertilidad masculina.

La administración de dosis «masculinas» a mujeres provoca su masculinización, aunque las dosis inferiores (p. ej., parches de testosterona en dosis de 300 μg/día) restablecen las concentraciones plasmáticas normales de testosterona en la mujer y mejoran la disfunción sexual en las ovariectomizadas, sin que se produzcan efectos adversos (Braunstein et al., 2005).

Mecanismo de acción

En la mayoría de sus células diana, la testosterona actúa a través de un metabolito activo, la dihidrotestosterona, en la cual se convierte localmente por la enzima 5α-reductasa. Por otro lado, es la propia testosterona la que induce la virilización del aparato genital en el embrión masculino y la que regula la síntesis de LH/ICSH en las células de la adenohipófisis. La testosterona y la dihidrotestosterona modifican la transcripción génica al interaccionar con receptores nucleares.

Preparados

La propia **testosterona** puede administrarse mediante implantes subcutáneos o parches transdérmicos (la dosis de sustitución en hombres es de aproximadamente 2,5 mg/día). Diversos ésteres (p. ej., enantato y propionato) se administran mediante inyecciones de liberación retardada. El undecanoato de testosterona y la mesterolona pueden aplicarse por vía oral.

Aspectos farmacocinéticos

Cuando se administra por vía oral, la testosterona se metaboliza rápidamente en el hígado. Prácticamente toda la testosterona circulante está unida a proteínas plasmáticas, sobre todo a la globulina transportadora de esteroides sexuales. Cerca del 90% de la testosterona endógena se elimina en forma de metabolitos. La semivida de eliminación de la hormona libre es corta (10-20 min). En el hígado se convierte en androstenediona (v. fig. 35.3), con actividad androgénica débil. Los andrógenos sintéticos se metabolizan más lentamente y son excretados en la orina sin cambios.

Efectos adversos

Entre los efectos adversos de los andrógenos figuran la disminución de la liberación de gonadotropinas durante el uso continuado, con la consiguiente esterilidad, y la retención hidrosalina, con aparición de edemas. Se ha descrito el desarrollo de adenocarcinomas hepáticos. Los andrógenos alteran el crecimiento en los niños (debido a la fusión prematura de las epífisis) y provocan acné y masculinización en las niñas. Los efectos adversos de la sustitución de testosterona y su vigilancia se revisan en el trabajo de Rhoden y Morgentaler (2004).

Andrógenos y control hormonal del aparato reproductor masculino



- La hormona liberadora de gonadotropinas, secretada en el hipotálamo, hace que la adenohipófisis libere hormona foliculoestimulante, que estimula la gametogénesis, y hormona luteinizante (también llamada hormona estimulante de las células intersticiales), que estimula la secreción de andrógenos.
- La hormona endógena es la testosterona; las inyecciones intramusculares depot de ésteres de testosterona se utilizan como terapia de sustitución.
- El mecanismo de acción se ejerce a través de receptores intracelulares.
- Sus efectos dependen de la edad y el sexo y consisten en el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios masculinos en hombres prepuberales y masculinización en mujeres.

Aplicaciones clínicas de los andrógenos y los antiandrógenos



- Los andrógenos (preparados de **testosterona**) se utilizan como tratamiento hormonal sustitutivo en:
  - El hipogonadismo masculino debido a trastornos hipofisarios o testiculares (p. ej., 50-100 mg/día en forma de gel tópico).
  - La hiposexualidad femenina causada por la ovariectomía (p. ej., parches con 300 μg/día).
- Los antiandrógenos (p. ej., **flutamida, ciproterona**) forman parte del tratamiento del cáncer de próstata.
- Los inhibidores de la 5α-reductasa (p. ej., **finasterida**) se emplean en la hiperplasia prostática benigna.

Las aplicaciones clínicas de los andrógenos se exponen en el cuadro clínico.

ESTEROIDES ANABOLIZANTES

Los andrógenos pueden ser modificados para potenciar sus efectos anabolizantes y reducir el resto de sus efectos. Los «esteroides anabolizantes» (p. ej., **nandrolona**) incrementan la síntesis de proteínas y favorecen el desarrollo muscular de manera desproporcionada, aunque sus resultados clínicos (p. ej., en una enfermedad debilitante) han sido desalentadores. Se utilizan en el tratamiento de la anemia aplásica y son conocidos por su utilización indebida por algunos deportistas (capítulo 58), fenómeno que también se da en el caso de la testosterona. Sus efectos adversos se describen en la sección centrada en los andrógenos. Otros efectos adversos de los esteroides anabolizantes en dosis altas son la ictericia colestásica, los tumores hepáticos y el mayor riesgo de cardiopatía coronaria.

ANTIANDRÓGENOS

Tanto los estrógenos como los progestágenos presentan actividad antiandrogénica, que se manifiesta en el caso de los estrógenos principalmente por la inhibición de la secreción de gonadotropinas y en el de los progestágenos por la competición con los andrógenos en los órganos diana. La **ciproterona** es un derivado de la progesterona con una débil actividad progestágena. Se comporta como agonista parcial de los receptores androgénicos y compite con la dihidrotestosterona por los receptores de los tejidos diana de los andrógenos. Mediante su efecto sobre el

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

hipotálamo, reduce la síntesis de gonadotropinas. Se utiliza como fármaco complementario en el tratamiento del cáncer prostático durante el inicio del tratamiento con agonistas de la GnRH (v. más adelante). También se emplea en el tratamiento de la pubertad precoz en hombres y de la masculinización y el acné en mujeres. Además ejerce efectos sobre el SNC, donde disminuye la libido, por lo que se ha empleado para tratar la hipersexualidad en agresores sexuales masculinos.[2]

La **flutamida** es un antiandrógeno no esteroideo que se utiliza junto con agonistas de la GnRH para tratar el cáncer de próstata.

Algunos fármacos pueden tener efectos antiandrogénicos al inhibir enzimas que catalizan la síntesis. La **finasterida** inhibe la enzima (5α-reductasa) que convierte la testosterona en dihidrotestosterona (v. fig. 35.3). Este metabolito activo tiene más afinidad que la testosterona por los receptores de andrógenos de la glándula prostática. La finasterida se absorbe bien por vía oral, posee una semivida de 7 h y se excreta con la orina y las heces. Se emplea para tratar la hiperplasia prostática benigna, aunque los antagonistas de los receptores adrenérgicos α_1, como la **terazosina** o la **tamsulosina** (capítulos 14 y 29), son más eficaces (a través de un mecanismo totalmente distinto: la relajación del músculo liso de la cápsula de la glándula prostática y la inhibición del crecimiento prostático mediado por receptores adrenérgicos α_1). La cirugía es otra opción.

HORMONA LIBERADORA DE GONADOTROPINAS: AGONISTAS Y ANTAGONISTAS

La hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) es un decapéptido que controla la secreción de FSH y LH por la adenohipófisis. La secreción de GnRH está controlada por eferencias nerviosas de otras partes del cerebro y mediante retroalimentación negativa por los esteroides sexuales (fig. 35.5; v. fig. 35.1). Los andrógenos, estrógenos y progestágenos exógenos inhiben la secreción de GnRH, pero solo los progestágenos ejercen este efecto en dosis que no tienen una acción hormonal pronunciada sobre tejidos periféricos, probablemente debido a que los receptores de progesterona son escasos en el aparato reproductor a no ser que hayan sido inducidos por la exposición previa a estrógenos. El **danazol** (v. más adelante) es un esteroide sintético que inhibe la liberación de GnRH y, por tanto, de gonadotropinas (FSH y LH). El **clomifeno** es un antagonista de los estrógenos que estimula la liberación de gonadotropinas a través de la inhibición de la retroalimentación negativa por los estrógenos endógenos; se utiliza para tratar la esterilidad (v. cuadro clínico, anteriormente, y fig. 35.5).

La GnRH sintética se denomina **gonadorelina.** Se han sintetizado muchos análogos de la GnRH, agonistas y antagonistas. La **buserelina,** la **leuprorelina,** la **goserelina** y la **nafarelina** son agonistas, siendo la última 200 veces más potente que la GnRH endógena.

Farmacocinética y aplicaciones clínicas

Los agonistas del receptor de la GnRH, administrados mediante infusión subcutánea en pulsos para simular la secreción fisiológica de GnRH, estimulan la liberación de gonadotropinas (v. fig. 35.5) e inducen la ovulación. Se absorben intactos por vía nasal (capítulo 8). Su uso continuo, mediante aerosol nasal o preparados de liberación retardada, estimula transitoriamente la liberación de gonadotropinas, pero más tarde, paradójicamente, la inhibe (v. fig. 35.5) debido a la regulación a la baja (desensibilización) de los receptores de GnRH hipofisarios. Los análogos de la GnRH se administran de este modo para provocar una supresión gonadal en diversas enfermedades hormonodependientes, como las neoplasias de próstata y mama, la endometriosis (tejido endometrial fuera de la cavidad uterina) y los fibromas uterinos extensos. La administración continua, no pulsátil, de análogos de la GnRH también inhibe la espermatogénesis y la ovulación. Los especialistas en el tratamiento de la esterilidad no utilizan los agonistas de la GnRH para estimular la ovulación (objetivo que se logra con preparados de gonadotropinas), sino para suprimir la actividad de la hipófisis antes de la administración de FSH o HCG.

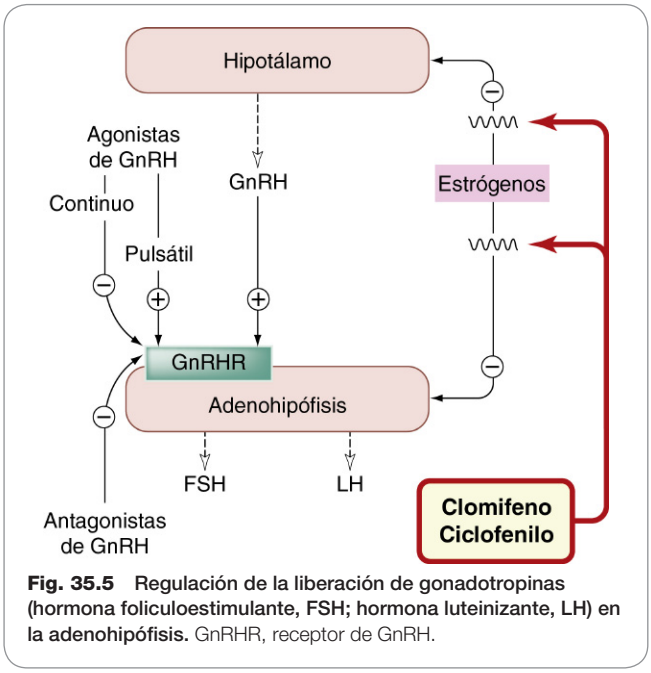


Fig. 35.5 Regulación de la liberación de gonadotropinas (hormona foliculoestimulante, FSH; hormona luteinizante, LH) en la adenohipófisis. GnRHR, receptor de GnRH.

Efectos adversos de los análogos de la GnRH

Los efectos adversos de los agonistas de la GnRH en mujeres, como sofocos, sequedad vaginal y pérdida de masa ósea, se deben al hipoestrogenismo. La estimulación inicial de la secreción de gonadotropinas al comenzar el tratamiento puede provocar un empeoramiento transitorio del dolor de las metástasis óseas en hombres con cáncer de próstata y, por ello, el tratamiento del cáncer de próstata con estos fármacos debe realizarse siempre después de que el paciente haya recibido un antagonista del receptor androgénico como la **flutamida** (v. anteriormente y capítulo 56).

DANAZOL

Acciones y farmacocinética

El **danazol** inhibe la secreción de gonadotropinas (especialmente el pico de la mitad del ciclo) y reduce la síntesis ovárica de estrógenos (v. fig. 35.5). También es activo en los hombres, en quienes reduce la síntesis de andrógenos y la espermatogénesis. Posee actividad androgénica. Es activo por vía oral y se metaboliza en el hígado.

El danazol se emplea en enfermedades dependientes de hormonas sexuales como la endometriosis, la displasia mamaria o la ginecomastia. Otro uso muy específico es para reducir las crisis en el angioedema hereditario (capítulo 28).

Los efectos adversos son frecuentes y comprenden trastornos digestivos, aumento de peso, retención de líquidos, mareo, síntomas menopáusicos, calambres musculares y cefaleas. El danazol presenta una acción virilizante en mujeres.

GONADOTROPINAS Y ANÁLOGOS

Las gonadotropinas (FSH, LH y HCG) son glucoproteínas producidas y secretadas por la adenohipófisis (FSH y LH; v. capítulo 33) o por el corion y la placenta (HCG). Existe una

[2]Se utilizan dosis muy distintas en los diversos trastornos, por ejemplo, 2 mg/día en el acné, 100 mg/día en la hipersexualidad y 300 mg/día en el cáncer de próstata.

gran cantidad de gonadotropinas en la orina de las mujeres posmenopáusicas, en quienes los estrógenos ya no inhiben la hipófisis, de modo que esta secreta grandes cantidades de FSH y LH.[3]

Preparados

Las gonadotropinas se obtienen a partir de la orina de mujeres embarazadas (HCG) o posmenopáusicas (gonadotropina menopáusica humana, que contiene una mezcla de FSH y LH). Se dispone también de FSH **(folitropina)** y LH **(lutropina)** recombinantes.

Farmacocinética y aplicaciones clínicas

Los preparados de gonadotropinas se administran mediante inyección. Se utilizan para tratar la esterilidad por falta de ovulación debido a insuficiencia hipofisaria o tras el fracaso del tratamiento con **clomifeno;** también se usan para inducir la ovulación con el fin de obtener óvulos para fecundación *in vitro.* En estos casos, las gonadotropinas suelen administrarse después de suprimir la secreción endógena de FSH y LH (v. anteriormente). También se usan a veces gonadotropinas en hombres con esterilidad con un recuento espermático bajo causado por un hipogonadismo hipogonadotrópico (trastorno que a veces se acompaña de anosmia permanente, es decir, falta de olfato). (Por descontado, las gonadotropinas son ineficaces en pacientes con un recuento espermático bajo como consecuencia de una insuficiencia testicular primaria.) La HCG se ha empleado para estimular la síntesis de testosterona en niños con retraso de la pubertad, aunque generalmente se prefiere el tratamiento con testosterona.

Hormona liberadora de gonadotropinas y gonadotropinas

- La hormona liberadora de gonadotropinas es un decapéptido; la **gonadorelina** es la forma sintética. La **nafarelina** es un potente análogo.
- Administradas de forma pulsátil, estimulan la liberación de gonadotropinas; de forma continua la inhiben.
- Las gonadotropinas, hormona foliculoestimulante y hormona luteinizante, son glucoproteínas.
- Se utilizan preparados de gonadotropinas (p. ej., gonadotropina coriónica) para tratar la esterilidad secundaria a falta de ovulación.
- El **danazol** es un progestágeno modificado que inhibe la síntesis de gonadotropinas a través de su acción sobre hipotálamo y adenohipófisis.

FÁRMACOS UTILIZADOS CON FINES ANTICONCEPTIVOS

ANTICONCEPTIVOS ORALES

Existen dos tipos principales de anticonceptivos orales:

1. Combinaciones de un estrógeno con un progestágeno (la píldora combinada).
2. Progestágeno aislado (píldora únicamente con progestágeno).

PÍLDORA COMBINADA

La píldora anticonceptiva combinada es extremadamente eficaz, al menos en ausencia de enfermedades intercurrentes y de tratamientos con fármacos que puedan interferir (v. más adelante). El estrógeno de la mayoría de los preparados combinados (píldoras de segunda generación)[4] es el **etinilestradiol,** aunque en algunos se sustituye por el **mestranol.** El progestágeno puede ser la **noretisterona,** el **levonorgestrel,** el **etinodiol** o –en las píldoras de «tercera generación»– el **desogestrel** o el **gestodeno,** que son más potentes, poseen un menor efecto androgénico y modifican en menor medida el metabolismo de las lipoproteínas, aunque probablemente ocasionan un mayor riesgo de tromboembolia que los preparados de segunda generación. El contenido de estrógeno es generalmente de 20-50 μg de etinilestradiol o su equivalente y se escoge el preparado con el menor contenido de estrógeno y progestágeno que sea bien tolerado y proporcione un buen control del ciclo en cada mujer. Esta píldora combinada se toma durante 21 días consecutivos, seguidos por 7 días de descanso, durante los cuales aparece una hemorragia por privación. Los ciclos menstruales normales suelen reiniciarse poco después de suspender el tratamiento y la pérdida permanente de la fertilidad (que puede deberse a una menopausia precoz, más que a la píldora anticonceptiva) es poco habitual.

El mecanismo de acción es el siguiente:

- El estrógeno inhibe la secreción de FSH mediante retroalimentación negativa en la adenohipófisis, lo que suprime el desarrollo del folículo ovárico.
- El progestágeno inhibe la secreción de LH e impide así la ovulación; también hace que el moco cervical dificulte el paso del espermatozoide.
- El estrógeno y el progestágeno modifican el endometrio haciéndolo inadecuado para la implantación.

También dificultan las contracciones coordinadas del cuello uterino, el útero y las trompas de Falopio, que facilitan la fecundación y la implantación.

Cientos de millones de mujeres han utilizado la píldora combinada en todo el mundo desde los años sesenta y, en general, este método representa una forma eficaz y segura de anticoncepción. La utilización de la píldora tiene beneficios muy claros (v. más adelante) y los efectos adversos graves son raros. Sin embargo, los efectos secundarios leves suponen un obstáculo para su uso y plantean varias cuestiones importantes a tener en cuenta.

Efectos adversos frecuentes

Los efectos más frecuentes son:

- Aumento de peso, debido a retención de líquidos y/o a un efecto anabolizante.
- Náuseas leves, sofocos, mareos, depresión o irritabilidad.
- Alteraciones cutáneas (p. ej., acné y aumento de la pigmentación).
- Amenorrea de duración variable al dejar de tomar la píldora.

Cuestiones que tener en cuenta

¿Aumentan el riesgo de enfermedad cardiovascular (tromboembolia venosa, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular)? Con las píldoras de segunda generación (menos de 50 μg de estrógenos), el riesgo de tromboembolia es pequeño (incidencia aproximada de 15 por cada 100.000 usuarias y año, frente a 5 por cada 100.000 en no usuarias no embarazadas o 60 por 100.000 embarazos). El riesgo es mayor en determinadas subpoblaciones con otros factores de riesgo, como el tabaquismo (que aumenta considerablemente el riesgo) y la utilización

[3]En esto se basa la prueba sanguínea habitual para confirmar si una mujer es posmenopáusica: determinación de las concentraciones plasmáticas de LH/FSH.

[4]Entre 1970 y 1980 se observó que las píldoras de primera generación, con más de 50 μg de estrógeno, se asociaban a un mayor riesgo de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

prolongada de la píldora, sobre todo en mujeres de más de 35 años de edad. La incidencia de enfermedad tromboembólica es aproximadamente 25 por 100.000 usuarias y año en aquellas que toman preparados con **desogestrel** o **gestodeno,** que sigue siendo un pequeño riesgo absoluto en comparación con el riesgo de tromboembolia en un embarazo no deseado. En general, una vez identificados los factores de riesgo (p. ej., tabaquismo, hipertensión y obesidad) los anticonceptivos orales combinados son seguros para la mayoría de las mujeres y durante la mayor parte del período reproductor.

¿Se ve afectado el riesgo de cáncer? El riesgo de cáncer de ovario y endometrio se *reduce.*

¿Se eleva la presión arterial? Al poco tiempo de empezar a tomar la píldora anticonceptiva oral combinada se produce un notable aumento de la presión arterial en un pequeño porcentaje de las usuarias. Este aumento se asocia a un incremento del angiotensinógeno circulante y desaparece al suspender el tratamiento. Por tanto, es necesario vigilar estrechamente la presión arterial cuando se inicia el tratamiento anticonceptivo oral, y sustituirlo por un método alternativo si es preciso.

Efectos beneficiosos

Además de evitar gestaciones no deseadas, otro efecto positivo de la píldora anticonceptiva combinada es la reducción de síntomas menstruales tales como períodos irregulares y hemorragia intermenstrual. Disminuye también la anemia ferropénica y la tensión premenstrual, al igual que la mastopatía benigna, los fibromas uterinos y los quistes funcionales ováricos.

PÍLDORA ÚNICAMENTE CON PROGESTÁGENO

Los fármacos utilizados en las píldoras únicamente con progestágeno son la **noretisterona**, el **levonorgestrel** o el **etinodiol.** La píldora se toma diariamente, sin interrupción. Su mecanismo de acción se ejerce fundamentalmente sobre el moco cervical, que se convierte en inhóspito para los espermatozoides. El progestágeno probablemente también dificulta la implantación debido a su efecto en el endometrio (v. fig. 35.2) y sobre la motilidad y las secreciones de las trompas de Falopio (v. anteriormente).

Posibles efectos adversos y beneficiosos

Los anticonceptivos únicamente con progestágeno ofrecen una alternativa útil a la píldora combinada para algunas mujeres en las que los estrógenos están contraindicados, y también son aconsejables para mujeres cuya presión arterial aumenta excesivamente durante el tratamiento con estrógenos. Sin embargo, su efecto anticonceptivo es menos fiable que el de la píldora combinada y el olvido de una dosis puede dar lugar a una concepción. Son frecuentes las alteraciones menstruales (sobre todo las hemorragias irregulares). El porcentaje de mujeres que utilizan este tipo de anticoncepción es pequeño, por lo que los datos de seguridad a largo plazo son menos fiables que los de la píldora combinada.

Farmacocinética de los anticonceptivos orales: interacciones farmacológicas

Tanto los anticonceptivos combinados como los que contienen únicamente progestágenos son metabolizados por enzimas del citocromo P450 hepático. Dado que se utiliza la dosis mínima eficaz de estrógenos (con el fin de evitar un riesgo excesivo de tromboembolia), cualquier aumento de su metabolización puede provocar el fracaso de la anticoncepción y, de hecho, los fármacos inductores enzimáticos pueden tener este efecto, no solo en el caso de las píldoras combinadas, sino también en el de las que contienen únicamente progestágenos. Entre estos fármacos cabe citar la **rifampicina** y la **rifabutina,** además de la **carbamacepina,** la **fenitoína** y otros, incluido el preparado de hierba de San Juan (capítulo 47).

Anticonceptivos orales

La píldora combinada

- La píldora combinada contiene un estrógeno y un progestágeno. Se toma durante 21 días consecutivos de cada 28.
- Mecanismo de acción: el estrógeno inhibe la liberación de hormona foliculoestimulante y, por tanto, el desarrollo folicular; el progestágeno inhibe la liberación de hormona luteinizante y, por consiguiente, la ovulación, y hace que el moco cervical sea desfavorable para los espermatozoides; ambas hormonas hacen que el endometrio sea inadecuado para la implantación.
- Inconvenientes: pueden surgir aumento de peso, náuseas, alteraciones del estado de ánimo y de la pigmentación cutánea.
- Los efectos adversos graves son raros. Una pequeña proporción de las mujeres presenta hipertensión arterial reversible; hay un pequeño incremento en el diagnóstico de cáncer de mama, posiblemente atribuible a un diagnóstico más precoz, y de cáncer cervical. El riesgo de tromboembolia es mayor con las píldoras de tercera generación, especialmente en las mujeres que suman otros factores de riesgo (p. ej., tabaquismo) y con el uso prolongado.
- Existen varios efectos positivos, entre los que destaca la prevención de embarazos no deseados, que por sí mismos acarrean un riesgo no insignificante.

La píldora únicamente con progestágeno

- La píldora únicamente con progestágeno se toma de forma continua. Difiere de la píldora combinada en que el efecto anticonceptivo es menos fiable y se debe sobre todo a la modificación del moco cervical. Son frecuentes las hemorragias irregulares.

OTROS REGÍMENES FARMACOLÓGICOS UTILIZADOS CON FINES ANTICONCEPTIVOS

ANTICONCEPCIÓN POSCOITAL (DE URGENCIA)

La administración oral de **levonorgestrel,** solo o combinado con un estrógeno, es eficaz si se toma durante las 72 h posteriores al coito no protegido y se repite 12 h después. Son frecuentes las náuseas y los vómitos (que pueden provocar la expulsión de las píldoras: en tal caso deben tomarse nuevos comprimidos con un antiemético como la **domperidona**). La inserción de un dispositivo intrauterino es más eficaz que los métodos hormonales y funciona hasta 5 días después del coito.

ANTICONCEPCIÓN ÚNICAMENTE CON PROGESTÁGENOS DE LARGA DURACIÓN

La **medroxiprogesterona** puede administrarse por vía intramuscular como anticonceptivo. Es segura y eficaz. Sin embargo, son frecuentes las irregularidades menstruales y la esterilidad puede persistir durante muchos meses después de la interrupción del tratamiento.

El **levonorgestrel,** implantado por vía subcutánea en cápsulas no biodegradables, es empleado en todo el mundo por unos 3 millones de mujeres. Esta vía de administración evita el metabolismo de primer paso hepático. Las cápsulas liberan lentamente el progestágeno a lo largo de 5 años. Los efectos adversos más frecuentes consisten en hemorragias irregulares y cefaleas.

Un dispositivo intrauterino impregnado de levonorgestrel logra una anticoncepción prolongada y fiable y, a diferencia de los dispositivos estándar de cobre, *reduce* el sangrado menstrual.

ÚTERO

Las respuestas fisiológica y farmacológica del útero varían en las distintas fases del ciclo menstrual y durante el embarazo.

MOTILIDAD UTERINA

El músculo uterino se contrae rítmicamente tanto *in vitro* como *in vivo*. Estas contracciones se originan en el propio músculo. Las células miometriales del fondo actúan como marcapasos y generan potenciales de acción que se propagan. La actividad electrofisiológica de estas células marcapasos se regula por las hormonas sexuales.

El útero humano no gestante se contrae espontánea pero débilmente durante la primera parte del ciclo y con más fuerza durante la fase lútea y la menstruación. Los movimientos uterinos disminuyen al comienzo del embarazo debido a que los estrógenos, potenciados por progesterona, hiperpolarizan las células miometriales. Esto suprime las contracciones espontáneas. Hacia el final de la gestación, sin embargo, vuelven a aparecer las contracciones; estas aumentan su fuerza y frecuencia y se coordinan entre sí durante el parto. La inervación uterina consta de componentes simpáticos excitadores e inhibidores: la adrenalina inhibe la contracción uterina a través de los receptores adrenérgicos β_2, mientras que la noradrenalina estimula la contracción mediante los receptores α.

FÁRMACOS QUE ESTIMULAN EL ÚTERO

Los fármacos que estimulan el útero grávido y son de gran utilidad en obstetricia son la **oxitocina,** la **ergometrina** y las prostaglandinas.

OXITOCINA

La oxitocina, una hormona de la neurohipófisis, es un octapéptido que regula la actividad del miometrio, causando contracciones uterinas. La liberación de oxitocina es estimulada por la dilatación cervical y la succión del pezón; no conocemos del todo su función en el parto, pero el hecho de que un antagonista (**atosibán;** v. más adelante) sea eficaz para retrasar el inicio del parto la implica en la fisiología de este fenómeno.

Los estrógenos inducen la síntesis de receptores de oxitocina y, por tanto, el útero a término es muy sensible a esta hormona. En infusión intravenosa lenta para inducir el parto, la oxitocina produce contracciones coordinadas que se desplazan desde el fondo hasta el cuello uterino. La amplitud y la frecuencia de estas contracciones dependen de la dosis; cuando la infusión es con dosis bajas, el útero se relaja por completo entre las contracciones. Las dosis mayores aumentan la frecuencia de las contracciones y hacen que la relajación sea incompleta entre ellas. Las dosis aún mayores provocan contracciones mantenidas que interfieren en el flujo sanguíneo placentario y ocasionan sufrimiento fetal o incluso la muerte del feto.

La oxitocina contrae las células mioepiteliales de la glándula mamaria, provocando la eyección de la leche desde los alvéolos y conductos. También posee un efecto vasodilatador. En dosis elevadas presenta una acción antidiurética débil, que puede dar lugar a retención de agua, que puede ser un problema en pacientes con cardiopatías o nefropatías o con preeclampsia.[5]

La oxitocina y sus receptores también se encuentran en el cerebro, particularmente en el sistema límbico, y se cree que desempeñan un papel importante en las conductas de apareamiento y crianza.

La aplicación clínica de la oxitocina se expone en el cuadro clínico, más adelante.

La oxitocina puede administrarse mediante inyección intravenosa o intramuscular, aunque generalmente se aplica en infusión intravenosa. Se inactiva en el hígado, los riñones y por la oxitocinasa placentaria circulante.

Entre sus efectos adversos figura una hipotensión dependiente de la dosis (debido a la acción vasodilatadora), con taquicardia refleja asociada. Su efecto sobre la excreción renal de agua es similar al de la hormona antidiurética: provoca retención hídrica que, en caso de no restringir el consumo de agua, puede ocasionar hiponatremia.

ERGOMETRINA

El cornezuelo del centeno *(Claviceps purpurea)* es un hongo que crece sobre el centeno y contiene una variedad sorprendente de sustancias farmacológicamente activas (v. capítulo 15). La intoxicación por cornezuelo, frecuente en otras épocas, solía asociarse a abortos. En 1935 se aisló la **ergometrina** y se reconoció como el compuesto oxitócico del cornezuelo del centeno.

La ergometrina contrae el útero humano. Este efecto depende en parte del estado contráctil del órgano. El efecto de la ergometrina sobre un útero contraído (el estado normal después del parto) es relativamente escaso. Sin embargo, si el útero se encuentra anormalmente relajado, provoca fuertes contracciones y reduce así la hemorragia del lecho placentario (la superficie de donde se ha desprendido la placenta). También posee una moderada acción vasoconstrictora.

El mecanismo de acción de la ergometrina sobre el músculo liso no se conoce. Es probable que actúe en parte a través de los receptores adrenérgicos α, como la ergotamina, un alcaloide relacionado (v. capítulo 14), y en parte a través de los receptores de 5-hidroxitriptamina.

La aplicación clínica de la ergometrina se expone en el cuadro clínico, más adelante.

La ergometrina puede administrarse por vía oral, intramuscular o intravenosa. Su comienzo de acción es muy rápido y su efecto dura 3-6 h.

Puede provocar vómitos, probablemente debido a su acción sobre los receptores D_2 en la zona gatillo quimiorreceptora (v. capítulo 30, fig. 30.5). Puede producir también vasoconstricción, con aumento de la presión arterial, acompañado de náuseas, visión borrosa y cefalea, así como vasoespasmo coronario, causante de angina.

PROSTAGLANDINAS

Las prostaglandinas se estudian con detalle en el capítulo 17. El endometrio y el miometrio presentan una importante capacidad de síntesis de prostaglandinas, especialmente durante la segunda fase, o fase proliferativa, del ciclo menstrual. Se producen grandes cantidades de prostaglandina (PG) $F_{2\alpha}$, una sustancia que se ha relacionado con la necrosis isquémica que precede a la menstruación (aunque su acción vasoconstrictora es relativamente pequeña sobre muchos vasos sanguíneos humanos, a diferencia de otras especies de mamíferos). El útero también sintetiza prostaglandinas vasodilatadoras, como PGE_2 y PGI_2 (prostaciclina).

Además de sus propiedades vasoactivas, las prostaglandinas E y F contraen el músculo liso uterino, cuya sensibilidad a estas sustancias aumenta durante la gestación. Su relevancia en el parto no se conoce, aunque el descubrimiento de que los inhibidores de la ciclooxigenasa pueden retrasar el parto (v. más adelante) indica que podrían intervenir en cierta medida.

[5]La eclampsia es un trastorno (manifestado, entre otras cosas, por hipertensión arterial, edemas y convulsiones) que aparece en mujeres embarazadas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Las prostaglandinas también están relacionadas con dos de los principales trastornos de la menstruación: la dismenorrea (menstruación dolorosa) y la menorragia (hemorragia excesiva). La dismenorrea se asocia a un aumento de la síntesis de PGE_2 y $PGF_{2\alpha}$; los antiinflamatorios no esteroideos, que inhiben la biosíntesis de prostaglandinas (v. capítulo 26), se utilizan para tratar la dismenorrea. La menorragia en ausencia de trastornos uterinos parece deberse a una combinación de vasodilatación excesiva y disminución de la hemostasia. El aumento de la síntesis uterina de PGI_2 (que inhibe la agregación plaquetaria) podría alterar la hemostasia e inducir vasodilatación. Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (como el **ácido mefenámico**) forman parte tanto del tratamiento de la menorragia como del de la dismenorrea.

Prostaglandinas exógenas

Las prostaglandinas de las series E y F favorecen las contracciones coordinadas del cuerpo del útero grávido, a la vez que aumentan la relajación del cuello. Estas prostaglandinas inducen con gran fiabilidad el aborto en caso de embarazo inicial e intermedio, a diferencia de la oxitocina, que generalmente no origina la expulsión del contenido uterino en esta fase. Las prostaglandinas utilizadas en obstetricia son la **dinoprostona** (PGE_2), el **dinoprost** ($PGF_{2\alpha}$) y su derivado sintético **carboprost** (15-metil-$PGF_{2\alpha}$) y el **gemeprost** o el **misoprostol** (análogos de la PGE_1). La dinoprostona puede administrarse por vía intravaginal en forma de gel o comprimidos. El carboprost se aplica mediante inyección intramuscular profunda. El gemeprost o el misoprostol se administran por vía intravaginal.

Efectos adversos

Entre los efectos adversos destacan dolor uterino, náuseas y vómitos, y diarrea. El dinoprost puede provocar hipotensión. Combinadas con mifepristona, un antagonista de los progestágenos que sensibiliza el útero a las prostaglandinas, se pueden emplear dosis más bajas de prostaglandinas (p. ej., misoprostol) para interrumpir el embarazo, con menos efectos secundarios.

Véanse las aplicaciones clínicas de las prostaglandinas en el cuadro clínico (v. capítulo 17).

FÁRMACOS QUE INHIBEN LA CONTRACCIÓN UTERINA

Los agonistas selectivos del receptor adrenérgico β_2, como la **ritodrina** o el **salbutamol,** inhiben las contracciones espontáneas, o inducidas por la oxitocina, del útero grávido. Estos relajantes uterinos se utilizan en algunas pacientes para evitar el parto prematuro entre las semanas 22 y 33 de gestación, en embarazos no complicados. Pueden retrasar el parto unas 48 h, tiempo que puede aprovecharse para administrar a la madre un tratamiento con glucocorticoides con el fin de que maduren los pulmones del niño y disminuya el sufrimiento respiratorio neonatal. Ha resultado difícil demostrar que cualquiera de los fármacos utilizados para retrasar el parto mejoren el pronóstico del recién nacido. Los riesgos para la madre, sobre todo de edema pulmonar, aumentan después de 48 h y la respuesta miometrial disminuye, por lo que debe evitarse el tratamiento prolongado. Los inhibidores de la ciclooxigenasa (p. ej., **indometacina**) inhiben el parto, pero su uso podría causar problemas al niño, como disfunción renal y retraso del cierre del conducto arterioso, debido a la influencia de las prostaglandinas endógenas sobre ambos.

Un antagonista del receptor de oxitocina, el **atosibán,** constituye una alternativa a los agonistas del receptor adrenérgico β_2. Se administra en bolo intravenoso, seguido de una infusión intravenosa durante no más de 48 h. Los efectos adversos son: vasodilatación, náuseas, vómitos e hiperglucemia.

Aplicaciones clínicas de los fármacos que actúan sobre el útero



Estimulantes del miometrio (oxitócicos)

- La **oxitocina** se emplea para *inducir o potenciar el parto* cuando el músculo uterino no funciona adecuadamente. También puede emplearse para tratar la *hemorragia posparto.*
- La **ergometrina** puede emplearse para tratar la *hemorragia posparto*. En pacientes que no respondan a la **ergometrina** puede utilizarse el **carboprost.**
- Un preparado que contiene **oxitocina** y **ergometrina** se usa para tratar la tercera fase del parto; ambos fármacos pueden utilizarse juntos, antes de la cirugía, para controlar el sangrado producido por un aborto incompleto.
- El **gemeprost** (intravaginal) y el **misoprostol** (oral o intravaginal) se usan en el *aborto terapéutico,* y el **misoprostol** en la *inducción del parto* (indicación no aprobada).
- El **gemeprost**, administrado en forma de pesario vaginal tras la **mifepristona,** se utiliza como alternativa médica a la *interrupción* quirúrgica *del embarazo* (hasta los 63 días de gestación).

Relajantes del miometrio

- Los agonistas del receptor adrenérgico β_2 (p. ej., **ritodrina**) se emplean para retrasar el *parto pretérmino*.
- El **atosibán** (antagonista de oxitocina) también retrasa el parto pretérmino.

Fármacos que actúan sobre el útero



- Durante el parto, la **oxitocina** provoca contracciones uterinas coordinadas y regulares, seguidas de relajación; la **ergometrina,** un alcaloide del cornezuelo del centeno, origina contracciones uterinas con aumento del tono basal. El **atosibán,** un antagonista de oxitocina, retrasa el parto.
- Los análogos de prostaglandina (PG), por ejemplo, la **dinoprostona** (PGE_2) y el **dinoprost** ($PGF_{2\alpha}$), contraen el útero grávido pero relajan el cuello. Los inhibidores de la ciclooxigenasa inhiben la síntesis de PG y retrasan el parto. También alivian síntomas como la dismenorrea y la menorragia.
- Los agonistas del receptor adrenérgico β_2 (p. ej., **ritodrina**) inhiben las contracciones espontáneas e inducidas por oxitocina en el útero grávido.

DISFUNCIÓN ERÉCTIL

La función eréctil depende de complejas interacciones entre factores fisiológicos y psicológicos. La erección es consecuencia de la vasodilatación de las arterias y arteriolas que irrigan el tejido eréctil. Ello aumenta el flujo sanguíneo peniano; el consiguiente llenado de los sinusoides comprime las vénulas, ocluyendo el flujo venoso y provocando la erección. Durante la actividad sexual, la contracción refleja de los músculos isquiocavernosos comprime la base de los cuerpos cavernosos y la presión intracavernosa puede alcanzar varios cientos de milímetros de mercurio durante esta fase de erección rígida. La inervación del pene está compuesta por nervios autónomos y somáticos. El óxido nítrico es, probablemente, el principal mediador de la erección y es liberado por nervios nitrérgicos y por el endotelio (capítulo 20, fig. 20.6).

La función eréctil se ve afectada negativamente por varios fármacos (entre ellos muchos antipsicóticos, antidepresivos y antihipertensivos), y por las enfermedades psiquiátricas y vasculares (en especial si cursan con disfunción endotelial) que pueden causar por sí mismas disfunción eréctil, si bien esta es frecuente en hombres de mediana edad o edad avanzada, aun en ausencia de alteraciones psiquiátricas o cardiovasculares.[6] Existen varias causas orgánicas, entre las que se cuentan el hipogonadismo (v. cuadro clínico «Aplicaciones clínicas de andrógenos y antiandrógenos»), la hiperprolactinemia (v. capítulo 33), las enfermedades arteriales y diversas causas de neuropatía (sobre todo la diabetes), aunque es también habitual que no se identifiquen causas orgánicas de ningún tipo.

A lo largo de los siglos ha proliferado el comercio de partes de diversas criaturas que han tenido la mala fortuna de recordar en algo a los genitales humanos, debido a la patética creencia de que su consumo restablecería la virilidad o tendría efectos afrodisíacos (es decir, un fármaco que estimula la libido). El alcohol (capítulo 49) «provoca el deseo pero… dificulta la realización» y el cannabis (capítulo 19) también relaja las inhibiciones y probablemente actúa del mismo modo. La **yohimbina** (antagonista α_2; capítulo 14) puede tener algún efecto positivo en esta situación, pero los estudios no son concluyentes. La **apomorfina** (agonista dopaminérgico; capítulo 40) provoca erecciones en seres humanos y roedores cuando se inyecta por vía subcutánea, pero es un potente emético, un problema en esta situación. Este cuadro cambió cuando se observó que la inyección directa de fármacos vasodilatadores en los cuerpos cavernosos provocaba la erección. De este modo se ha utilizado la **papaverina** (capítulo 22), en caso necesario con la adición de **fentolamina.** La vía de administración resulta inaceptable para la mayoría de los hombres, pero los diabéticos, en particular, están acostumbrados a las agujas, por lo que este tratamiento fue una verdadera bendición para muchos de estos pacientes. La **PGE_1 (alprostadilo)** suele combinarse con otros vasodilatadores cuando se administra por vía intracavernosa. También puede administrarse por vía transuretral como alternativa a la inyección (aunque sigue siendo más bien poco romántica). Entre los efectos adversos de estos fármacos figura el priapismo (erección prolongada y dolorosa con riesgo de lesión permanente del tejido), que no es ninguna broma. Su tratamiento consiste en la aspiración de la sangre (mediante técnica estéril) y, si es necesario, la administración intracavernosa cautelosa de un vasoconstrictor como la **fenilefrina.** Se siguen comercializando preparados intracavernosos y transuretrales, pero los inhibidores de la fosfodiesterasa con actividad oral constituyen actualmente el fármaco preferido por la mayoría de los pacientes.

INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA DE TIPO V

De manera accidental se descubrió que el **sildenafilo,** el primer inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa de tipo V (v. también capítulos 20 y 22), influía en la función eréctil.[7] Igualmente, el **tadalafilo** y el **vardenafilo** son sendos inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo V cuya utilización se ha aprobado para el tratamiento de la disfunción eréctil. El tadalafilo presenta una acción más duradera que el sildenafilo. A diferencia de los vasodilatadores intracavernosos, los inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo V no producen la erección independientemente del deseo sexual, aunque intensifican la respuesta eréctil ante la estimulación sexual. Estos fármacos han revolucionado el tratamiento de la disfunción eréctil.

Mecanismo de acción

La fosfodiesterasa V es la isoenzima que inactiva el GMPc. Los nervios nitrérgicos liberan óxido nítrico (o un nitrosotiol afín) que difunde al interior de las células musculares lisas, donde activa la guanilato ciclasa. El aumento resultante del GMPc citoplásmico provoca vasodilatación a través de la activación de la proteína cinasa G (capítulo 4, fig. 4.10). En consecuencia, la inhibición de la fosfodiesterasa V potencia el efecto, sobre el músculo liso vascular del pene, del óxido nítrico derivado del endotelio y de los nervios nitrérgicos activados por la estimulación sexual (fig. 35.6). También se afectan otros lechos vasculares, por lo que podría tener otros usos, sobre todo en la hipertensión pulmonar (capítulo 22).

Aspectos farmacocinéticos e interacciones farmacológicas

La concentración plasmática máxima se alcanza a los 30-120 min de la dosis oral y se retrasa por la ingestión de alimentos, por lo que se toma 1 h o más antes de la actividad sexual. Se administra en dosis única. Se metaboliza por la CYP3A4, que es inducida por la **carbamacepina,** la **rifampicina** y los **barbitúricos,** e inhibida por la **cimetidina,** los antibióticos macrólidos, los imidazoles antimicóticos y algunos antivíricos (como el **ritonavir**). Estos fármacos pueden interaccionar con el sildenafilo. El tadalafilo muestra una semivida más prolongada que el sildenafilo, por lo que puede tomarse con una antelación mayor antes de las relaciones sexuales. Una interacción farmacodinámica

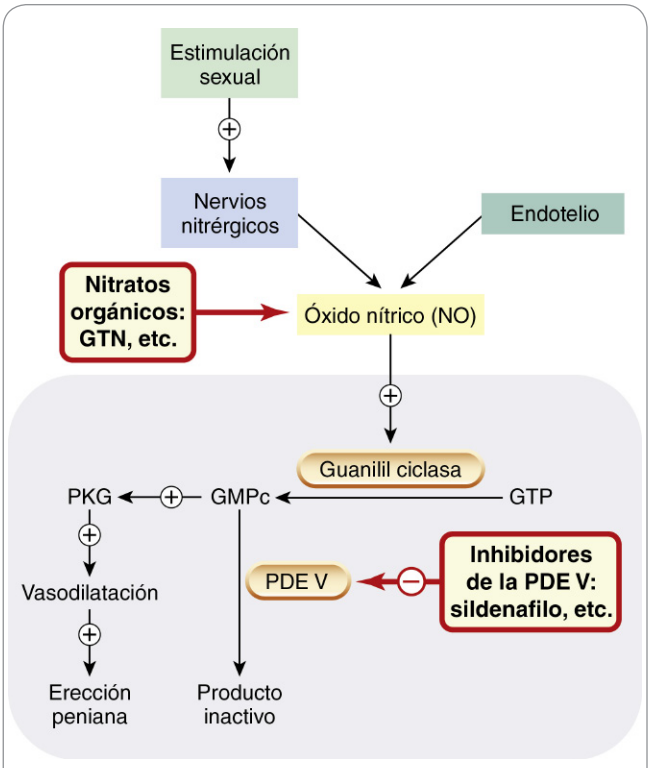


Fig. 35.6 Mecanismo de acción de los inhibidores de la fosfodiesterasa V (PDE V) en la erección peniana y su interacción con los nitratos orgánicos. El gran rectángulo gris representa una célula de músculo liso de los cuerpos cavernosos. La estimulación sexual libera óxido nítrico (NO) por los nervios nitrérgicos y esto activa la guanilato ciclasa, lo que aumenta la producción de GMPc y activa, en consecuencia, la proteína cinasa G (PKG), que induce vasodilatación y la erección peniana. El GMPc es inactivado por la PDE V, por lo que los inhibidores de la PDE V (p. ej., sildenafilo) potencian el NO y promueven la erección peniana. El NO aumenta también con nitratos orgánicos como el trinitrato de glicerilo (GTN), lo que da lugar a vasodilatación generalizada y a hipotensión.

[6]En ensayos controlados aleatorizados una proporción considerable de los hombres que interrumpieron el tratamiento por disfunción eréctil estaban recibiendo placebo.

[7]El sildenafilo fue originalmente proyectado como tratamiento de la angina de pecho, pero los voluntarios que participaron en los primeros ensayos comunicaron un efecto sobre los «asuntos del corazón» que se manifestaba en una región muy distinta a la precordial.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

relevante desde el punto de vista clínico de todos los inhibidores de la fosfodiesterasa V se produce con los nitratos orgánicos, los cuales actúan a través del aumento del GMPc (capítulo 20) y son, por tanto, intensamente potenciados por el sildenafilo (v. fig. 35.6). Por ello, el uso de nitratos o de **nicorandil** contraindica el uso simultáneo de cualquier inhibidor de la fosfodiesterasa de tipo V.[8]

[8]Esto es importante no solo para quienes padecen angina de pecho y toman nitratos (trinitrato de glicerilo o mononitrato de isosorbida) como tratamiento o como medio preventivo, y se hallan expuestos a riesgo de hipotensión por enfermedad arterial coronaria, sino también para las personas sanas que inhalan nitrito de amilo como droga («poppers») por su efecto sobre la musculatura pélvica.

Efectos adversos

Muchos de los efectos adversos del sildenafilo se deben a la vasodilatación de otros lechos vasculares: por ejemplo, la hipotensión, los sofocos y las cefaleas. Se han descrito trastornos visuales ocasionales que pueden ser importantes, ya que el sildenafilo ejerce un cierto efecto sobre la fosfodiesterasa VI, que está presente en la retina y es importante para la visión. Los fabricantes aconsejan evitar el uso de sildenafilo en pacientes con retinopatías degenerativas hereditarias (como la retinitis pigmentaria), debido al riesgo teórico que podría suponer. El vardenafilo muestra una selectividad mayor por la isoenzima de tipo V que el sildenafilo (revisado por Doggrell, 2005), aunque también está contraindicado en pacientes aquejados de trastornos retinianos hereditarios.

BIBLIOGRAFÍA Y LECTURAS RECOMENDADAS

Hormonas sexuales y su control

Barrett-Connor, E., Mosca, L., Collins, P., et al., 2006. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. N. Engl. J. Med 355, 125-137. (*Reduced breast cancer*)

Chen, Z., Yuhanna, I.S., Galcheva-Gargova, Z., et al., 1999. Estrogen receptor-alpha mediates the nongenomic activation of endothelial nitric oxide synthase by estrogen. J. Clin. Invest. 103, 401-406. (*Acute vasodilator action of oestrogen may involve membrane ER rather than the classic intracellular receptor pathway*)

Gruber, C.J., Tschugguel, W., Schneeberger, C., Huber, J.C., 2002. Production and actions of estrogens. N. Engl. J. Med 346, 340-352. (*Review focusing on the new biochemical aspects of the action of oestrogen – including phyto-oestrogens and selective oestrogen receptor modulators – as well as physiological and clinical aspects*)

Nilsson, B.L., Olde, G., Leeb-Lundberg, L.M.F., 2011. G protein-coupled oestrogen receptor 1 (GPER1)/GPR30: a new player in cardiovascular and metabolic oestrogenic signalling. Br. J. Pharmacol 163, 1131-1139.

Rhoden, E.L., Morgentaler, A., 2004. Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring. N. Engl. J. Med 350, 482-492. (*Review*)

Vogel, V., Constantino, J., Wickerman, L., et al., 2006. Effects of tamoxifen vs. raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes. JAMA 295, 2727-2741. (*Raloxifene had similar efficacy as tamoxifen with fewer thrombotic events*)

Walker, H.A., Dean, T.S., Sanders, T.A.B., 2001. The phytoestrogen genistein produces acute nitric oxide-dependent dilation of human forearm vasculature with similar potency to 17 beta-estradiol. Circulation 103, 258-262.

Anticonceptivos

Djerassi, C., 2001. This Man's Pill: Reflections on the 50th Birthday of the Pill. Oxford University Press, New York. (*Scientific and autobiographical memoir by polymath steroid chemist who worked on 'the pill' at its inception under Syntex in Mexico, and has continued thinking about human reproduction in a broad biological and biosocial sense ever since*)

Cuestiones relacionadas con la posmenopausia

Braunstein, G.D., Sundwall, D.A., Katz, M., et al., 2005. Safety and efficacy of a testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in surgically menopausal women: a randomized, placebo-controlled trial. Arch. Intern. Med 165, 1582-1589. (*A 300 mg/day testosterone patch increased sexual desire and frequency of satisfying sexual activity and was well tolerated in women who developed hypoactive sexual desire disorder after surgical menopause*)

Davis, S.R., Dinatale, I., Rivera-Woll, L., Davison, S., 2005. Postmenopausal hormone therapy: from monkey glands to transdermal patches. J. Endocrinol 185, 207-222. (*Reviews the history of knowledge of the menopause and the development of hormonal therapy for climacteric complaints, and summarises current evidence for specific benefits and risks of hormone treatment*)

Hulley, S., Grady, D., Bush, T., et al., 1998. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. JAMA 280, 605-613. (*Study showing that incidence of fatal myocardial infarction was similar in the two groups, despite favourable changes in low- and high-density-lipoprotein cholesterol in the HRT group. Venous thromboembolism was increased by a factor of 2.89 in the active group*)

Útero

Norwitz, E.R., Robinson, J.N., Challis, J.R., 1999. The control of labor. N. Engl. J. Med 341, 660-666. (*Review*)

Thornton, S., Vatish, M., Slater, D., 2001. Oxytocin antagonists: clinical and scientific considerations. Exp. Physiol 86, 297-302. (*Reviews rationale for uterine relaxants in preterm labour; evidence for administering atosiban; and the role of oxytocin, vasopressin and their receptors in the onset of labour*)

Disfunción eréctil

Doggrell, S.A., 2005. Comparison of clinical trials with sildenafil, vardenafil and tadalafil in erectile dysfunction. Expert Opin. Pharmacother 6, 75-84. (*Vardenafil is similarly effective to sildenafil. Its only advantage is that it does not inhibit phosphodiesterase VI to alter colour perception, a rare side effect that sometimes occurs with sildenafil. Tadalafil has a longer duration of action*)

Recursos útiles en Internet

www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websiteresources/con2032228.pdf (*Risks of cancer [breast, endometrium, ovary], venous thromboembolism, stroke and coronary artery disease in relation to age and duration of HRT use*)

36 Metabolismo óseo

RESUMEN

En el presente capítulo consideraremos, en primer lugar, los procesos celulares y bioquímicos implicados en el remodelado óseo y los diversos que regulan tales procesos. A continuación, describiremos los fármacos empleados para tratar las alteraciones de los huesos, incluidos los nuevos fármacos.

INTRODUCCIÓN

El esqueleto humano está sometido a un proceso incesante de remodelado durante toda la vida –continuamente, parte del hueso se reabsorbe y nuevo hueso se deposita–, lo que genera que el esqueleto sea reemplazado por completo cada 10 años. Con la edad avanzada tiene lugar un deterioro estructural y una disminución de la masa ósea (osteoporosis), que constituyen un problema de salud mundial. Otros trastornos que conducen a alteraciones patológicas tratables son las carencias nutricionales y las neoplasias malignas. Recientemente se han producido avances significativos en el conocimiento de la biología ósea, que han llevado, a su vez, a varios fármacos nuevos muy útiles.

ESTRUCTURA Y COMPOSICIÓN DEL HUESO

El esqueleto humano consta de un 80% de hueso cortical y un 20% de hueso trabecular. El hueso cortical es la porción externa, densa y compacta, y el hueso trabecular es la malla interior. El primero predomina en las diáfisis de los huesos largos y el último en las vértebras, las epífisis de los huesos largos y la cresta ilíaca. El hueso trabecular, debido a su gran superficie, es más activo metabólicamente y, por tanto, es el que se ve más afectado por los factores causantes de pérdida ósea (v. más adelante).

Los principales minerales del hueso son el calcio y los fosfatos. Más del 99% del calcio del organismo se encuentra en el esqueleto, en su mayor parte formando de hidroxiapatita cristalina, pero también en forma de fosfatos y carbonatos no cristalinos; en conjunto, representan más de la mitad de la masa ósea.

Las principales células óseas son los *osteoblastos,* los *osteoclastos* y los *osteocitos*.

- Los osteoblastos son células formadoras de hueso derivadas de células precursoras ubicadas en la médula ósea y el periostio; secretan importantes componentes de la matriz extracelular (el *osteoide*), sobre todo colágeno. También participan en la activación de los osteoclastos (figs. 36.1 y 36.2).
- Los osteoclastos son células multinucleadas que reabsorben hueso y derivan de los precursores de la estirpe macrofágica/monocítica.
- Los osteocitos derivan de los osteoblastos, los cuales durante la formación del hueso nuevo quedan inmersos en la matriz ósea y se diferencian en osteocitos. Estas células forman una red celular interconectada que, junto con las fibras nerviosas presentes en el hueso, influyen en la respuesta a la carga mecánica. Los osteocitos detectan la tensión mecánica y responden activando el remodelado óseo y secretando *esclerostina,* mediador que reduce la formación de hueso (Khosla et al., 2008).
- Otras células importantes del hueso son los monocitos/macrófagos, los linfocitos y las células endoteliales vasculares; estas secretan citocinas y otros mediadores implicados en el remodelado óseo.

El osteoide es la matriz orgánica del hueso y su principal componente es el colágeno. Otros componentes, como *proteoglucanos, osteocalcina* y diversas fosfoproteínas, también son importantes. Uno de estos, la *osteonectina,* se une al calcio y al colágeno, enlazando así los dos componentes principales de la matriz ósea.

Sobre el osteoide se depositan cristales de fosfato cálcico en forma de hidroxiapatita [$(Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$] y lo convierten de este modo en matriz ósea dura.

Además de su función estructural, el hueso desempeña un papel destacado en la homeostasis del calcio.

REMODELADO ÓSEO

Se han realizado sustanciales progresos en el conocimiento del remodelado óseo (v. revisiones de Boyce y Xing, 2008; Gallagher, 2008; Deal, 2009 y Wright et al., 2009).

El proceso de remodelado comprende:

- La actividad de osteoblastos y osteoclastos (v. fig. 36.1).
- Las acciones de diversas citocinas (v. figs. 36.1 y 36.2).
- El recambio de los minerales óseos: en especial, calcio y fosfato.
- Las acciones de diversas hormonas: hormona paratiroidea (PTH), la familia de la vitamina D, estrógenos, hormona del crecimiento, esteroides, calcitonina y diversas citocinas.

La dieta, los fármacos y determinados factores físicos (ejercicio, carga) también influyen en el remodelado. La pérdida de masa ósea –del 0,5-1% anual– comienza a los 35-40 años en ambos sexos. Este ritmo se acelera hasta 10 veces durante la menopausia en las mujeres (o con la castración en los varones) y luego se estabiliza progresivamente en un 1-3% anual. La pérdida menopáusica se debe al aumento de la actividad osteoclástica y afecta sobre todo al hueso trabecular; la pérdida posterior con la edad en ambos sexos obedece a la disminución del número de osteoblastos y afecta sobre todo al hueso cortical.

ACCIÓN DE CÉLULAS Y CITOCINAS

El ciclo de remodelado comienza por el reclutamiento de precursores de osteoclastos, seguido de la diferenciación de estos, inducida por citocinas, en osteoclastos multinucleados maduros (v. fig. 36.1). Los osteoclastos se adhieren a una zona del hueso trabecular, desarrollando un margen festoneado en el lugar de unión. Se desplazan a lo largo del hueso,

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

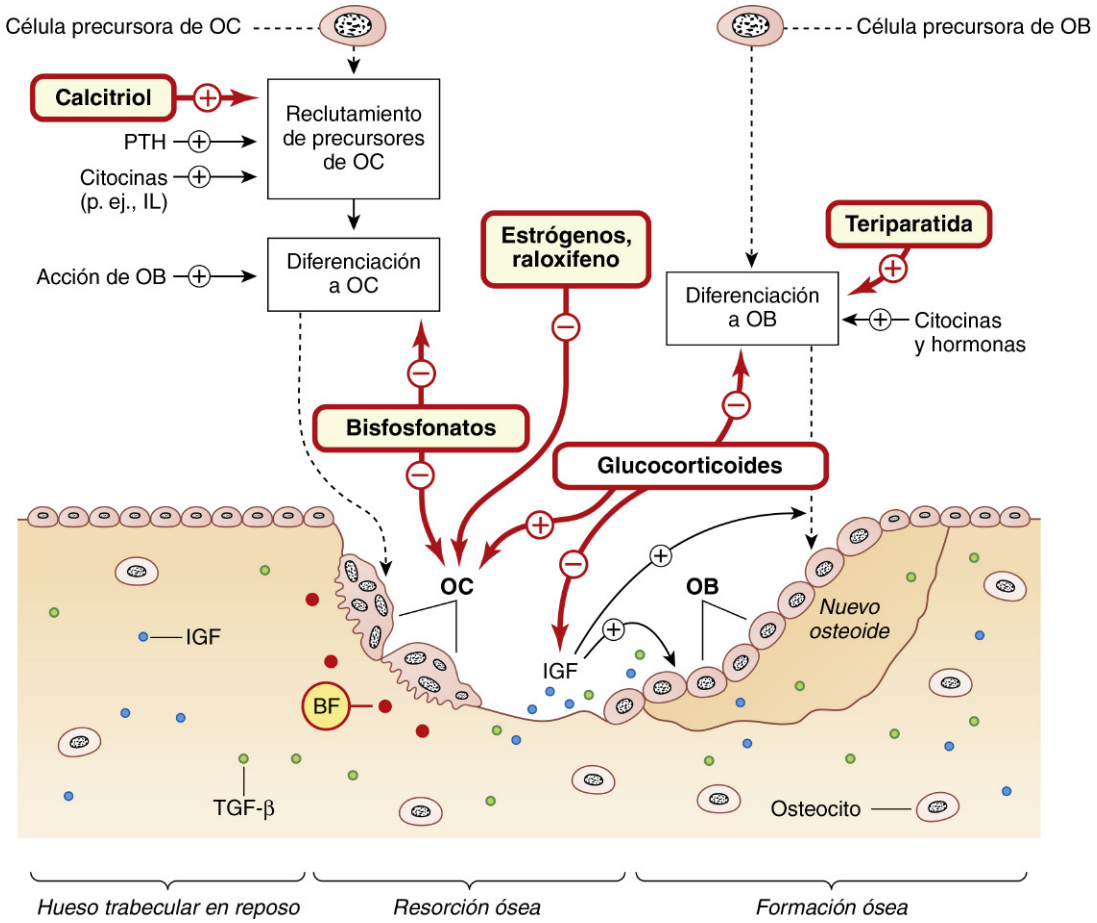


Fig. 36.1 **Ciclo de remodelado óseo y participación de hormonas, citocinas y fármacos.** ***Hueso trabecular en reposo.*** Las citocinas como el factor de crecimiento seudoinsulínico (IGF) y factor de crecimiento transformante β (TGF-β), representados por puntos dispersos, están integradas en la matriz ósea. La figura presenta la *reabsorción ósea* y la *formación de hueso.* Los bisfosfonatos (BP) integrados son ingeridos por osteoclastos (OC) cuando el hueso se reabsorbe (no se muestra). IL, interleucina; PTH, hormona paratiroidea.

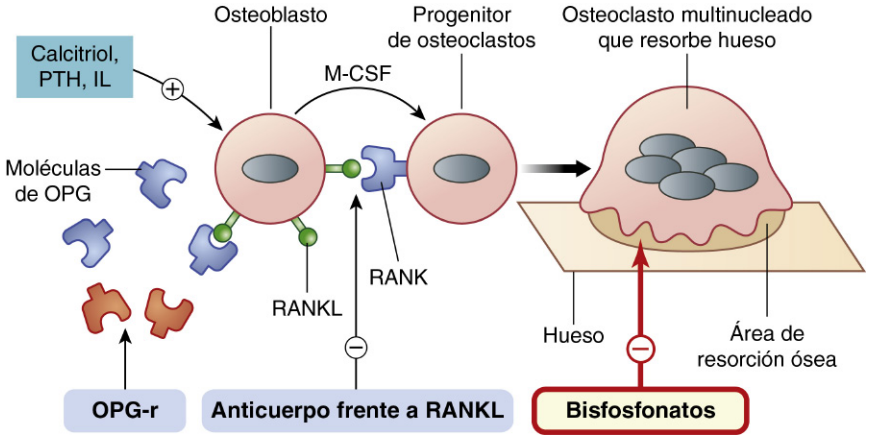


Fig. 36.2 **Diagrama esquemático de la participación de los osteoblastos y las citocinas en la diferenciación y activación del osteoclasto y la acción de fármacos sobre el proceso.** El osteoblasto es estimulado para expresar un ligando de superficie, el ligando de RANK (RANKL). El RANKL interacciona con su receptor en el osteoclasto, un receptor de diferenciación y activación de osteoclastos denominado RANK (receptor activador del factor nuclear κB), que causa la diferenciación y activación de los progenitores del osteoclasto para formar osteoclastos maduros. Los bisfosfonatos inhiben la reabsorción ósea producida por los osteoclastos. Los anticuerpos anti-RANKL (p. ej., denosumab) se unen al RANKL e impiden la interacción RANK-RANKL. Los fármacos con aplicación clínica están enmarcados en rojo.

excavando una hendidura mediante la secreción de iones hidrógeno y enzimas proteolíticas, principalmente *catepsina K*. Este proceso libera paulatinamente citocinas, tales como el factor de crecimiento seudoinsulínico 1 (IGF-1) y el factor de crecimiento transformante β (TGF-β), que quedan integradas en el osteoide (v. fig. 36.1) y que, a su vez, reclutan y activan oleadas sucesivas de osteoblastos estimulados a partir de células precursoras y que están esperando la llamada para comenzar su trabajo (v. fig. 36.1). Los osteoblastos invaden la zona, sintetizando y secretando osteoide, y secretando IGF-1 y TGF-β (que quedan integrados en el osteoide; v. anteriormente). Algunos osteoblastos quedan encerrados en el osteoide y se convierten en osteocitos; otros interaccionan con precursores de osteoclastos y los activan, con lo que se vuelve al comienzo del ciclo.

Otras citocinas involucradas en el remodelado óseo, además del IGF-1 y el TGF-β, son otros miembros de la familia del TGF-β, como las *proteínas morfógenas óseas* (BMP), una serie de interleucinas, diversas hormonas y miembros de la familia del factor de necrosis tumoral (TNF). Un miembro de esta última familia, un ligando para un receptor de las células precursoras de los osteoclastos, tiene especial importancia. Este receptor se denomina (como era de temer, la terminología biológica ha tropezado consigo misma en este caso) *RANK,* término creado a partir de ***r**eceptor **a**ctivador del factor **n**uclear **k**appa B* (NFκB), siendo el NFκB el principal factor de transcripción que participa en la diferenciación y activación del osteoclasto. El ligando se llama, como tenía que ser, ligando del RANK (RANKL).

▼ Los osteoblastos sintetizan y liberan *osteoprotegerina* (OPG), idéntica al RANK y que funciona como receptor señuelo. En un proceso socavado mutuamente por osteoblastos y células precursoras de osteoclastos, la OPG puede unirse al RANKL[1] (producido por las mismas células que la OPG) e inhibir la unión del RANKL al receptor funcional, RANK, en la superficie de la célula precursora de osteoclastos (v. fig. 36.2). La relación entre el RANKL y la OPG es esencial para la formación y actividad de los osteoclastos, y el sistema RANK, RANKL, OPG resulta fundamental para el remodelado óseo (revisiones de Boyce y Xing, 2008, Wright et al., 2009).

RECAMBIO DE LOS MINERALES ÓSEOS

Los principales minerales del hueso son el calcio y el fósforo.

METABOLISMO DEL CALCIO

Durante el remodelado, el recambio diario de calcio es de unos 700 mg. El calcio posee numerosas funciones fisiológicas. El Ca^{2+} intracelular forma parte del mecanismo de transducción de señales de muchas células (v. capítulo 4), por lo que la concentración de Ca^{2+} en el líquido extracelular y el plasma, normalmente de 2,5 mmol/l, debe ser controlada con gran precisión. La concentración plasmática de Ca^{2+} es regulada por complejas interacciones entre la PTH y diversas formas de vitamina D (figs. 36.3 y 36.4). También interviene la calcitonina.

La absorción de calcio en el intestino tiene lugar gracias a una proteína fijadora de Ca^{2+} cuya síntesis es regulada por el calcitriol (v. fig. 36.3). Es probable que el contenido total de calcio del organismo esté regulado en gran medida por este mecanismo de absorción ya que, normalmente, la excreción urinaria de Ca^{2+} permanece más o menos constante. Pero, cuando la concentración sanguínea de Ca^{2+} es elevada, la excreción urinaria aumenta, y cuando la concentración es baja, la excreción urinaria puede disminuir debido a las acciones de la PTH y del calcitriol, sustancias ambas que estimulan la reabsorción de Ca^{2+} en los túbulos renales (v. fig. 36.3).

[1]RANKL se denomina a veces con un término que induce a error: ligando OPG.

METABOLISMO DEL FOSFATO

Los fosfatos son constituyentes importantes del hueso y también son de importancia fundamental en la estructura y función de todas las células del organismo. Son constituyentes de los ácidos nucleicos, aportan energía en forma de ATP y controlan, mediante la fosforilación, la actividad de numerosas proteínas funcionales. Desempeñan, además, una función como amortiguadores del pH intracelular y en la excreción de H^+ por los riñones.

La absorción de fosfato es un proceso que precisa energía y está regulado por el *calcitriol*. El depósito de fosfato en el hueso, en forma de hidroxiapatita, depende de la concentración plasmática de PTH, que, junto con el calcitriol, moviliza el Ca^{2+} y el fosfato de la matriz ósea. El fosfato es excretado por el riñón; la PTH inhibe su reabsorción renal y, por tanto, aumenta su excreción.

Remodelado óseo

- El hueso se remodela continuamente a lo largo de toda la vida. El ciclo de remodelado es el siguiente:
  - Los osteoclastos, activados por los osteoblastos, reabsorben el hueso excavando huecos en el hueso trabecular. Los osteoblastos formadores de hueso rellenan estos huecos secretando osteoide (matriz ósea), que consta fundamentalmente de colágeno, pero que también contiene osteocalcina, osteonectina, fosfoproteínas y las citocinas factor de crecimiento seudoinsulínico (IGF) y factor de crecimiento transformante β (TGF-β).
  - El osteoide se mineraliza, es decir, sobre él se depositan cristales complejos de fosfato cálcico (hidroxiapatitas).
- En el metabolismo y la mineralización óseos intervienen la hormona paratiroidea, la familia de la vitamina D, la calcitonina y diversas citocinas (p. ej., el IGF, la familia del TGF-β y diversas interleucinas). La disminución fisiológica de los estrógenos y los glucocorticoides pueden provocar resorción ósea no compensada por formación ósea, lo cual origina osteoporosis.

HORMONAS IMPLICADAS EN EL METABOLISMO Y EL REMODELADO ÓSEOS

Las principales hormonas implicadas en el metabolismo y el remodelado óseos son la hormona paratiroidea (PTH), los miembros de la familia de la vitamina D y la calcitonina. Los glucocorticoides y las hormonas tiroideas también influyen en el hueso.

HORMONA PARATIROIDEA

La hormona paratiroidea, que es un polipéptido monocatenario de 84 aminoácidos, es un importante regulador fisiológico del metabolismo del Ca^{2+}. Actúa sobre los receptores de PTH en varios tejidos (hueso, riñón, tubo digestivo) para mantener la concentración plasmática de Ca^{2+}. Moviliza el Ca^{2+} desde el hueso, favorece su reabsorción por el riñón y estimula la síntesis de calcitriol que, a su vez, aumenta la absorción intestinal de Ca^{2+} y actúa sinérgicamente con la PTH en la movilización del Ca^{2+} óseo (v. figs. 36.3 y 36.4). La PTH estimula la excreción de fosfato, por lo que su efecto neto es un aumento de la concentración plasmática de Ca^{2+} y una disminución de la de fosfato.

La movilización del Ca^{2+} óseo por la PTH está mediada, al menos en parte, por la estimulación del reclutamiento y la activación de los osteoclastos. Una secreción excesiva

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

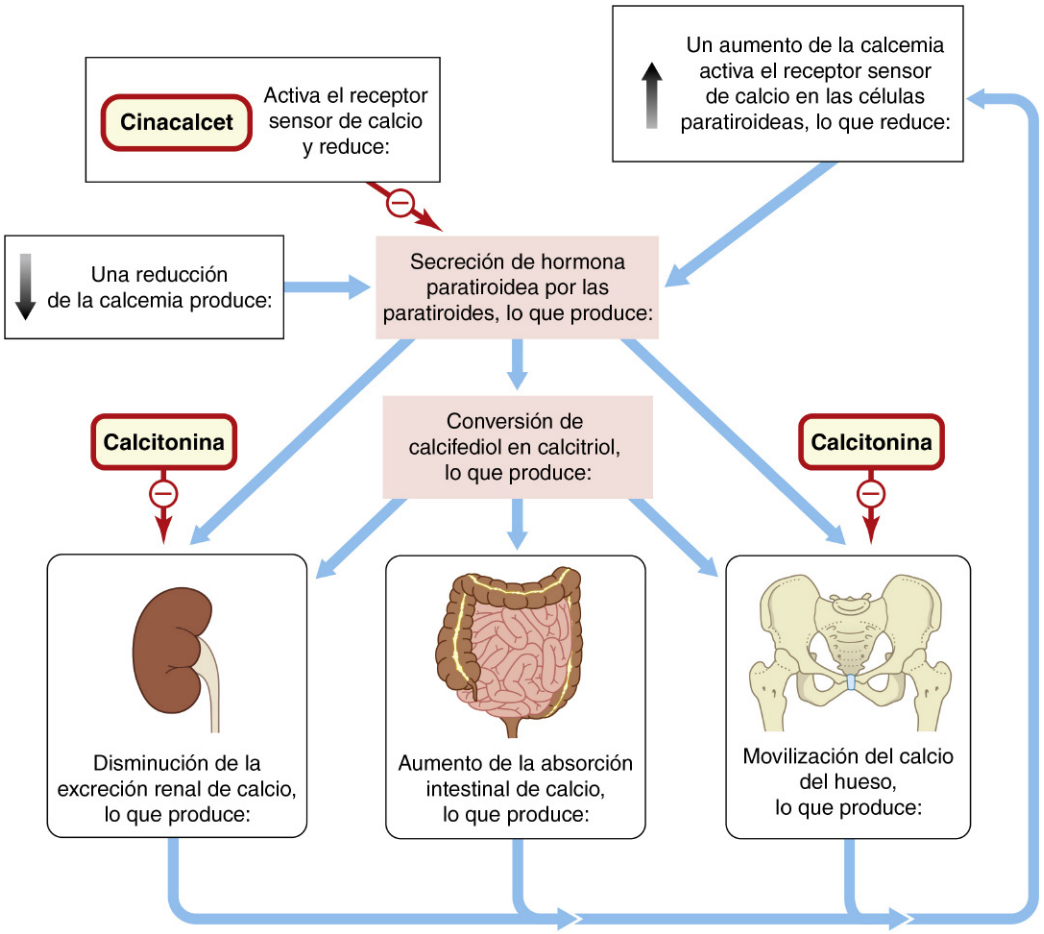


Fig. 36.3 Principales factores implicados en el mantenimiento de la calcemia y la acción de fármacos relacionados. El receptor de calcio de la célula paratiroidea está acoplado a una proteína G. El calcifediol y el calcitriol son metabolitos de la vitamina D_3 y constituyen las «hormonas» 25-hidroxivitamina D_3 y 1,25-dihidroxivitamina D_3, respectivamente. La calcitonina endógena, secretada por la tiroides, inhibe la movilización de Ca^{2+} a partir del hueso y reduce su reabsorción renal, reduciendo así las concentraciones sanguíneas de Ca^{2+}. La calcitonina se utiliza también terapéuticamente en la osteoporosis.

patológica de PTH (hiperparatiroidismo) inhibe la actividad osteoblástica (no se muestra en la figura 36.1). No obstante, cuando se administra terapéuticamente en dosis bajas intermitentes, la PTH y los fragmentos de PTH estimulan paradójicamente la actividad osteoblástica y favorecen la formación de hueso.

La PTH se sintetiza por las células de las glándulas paratiroides y se almacena en vesículas. El principal factor regulador de su secreción es la concentración plasmática de calcio ionizado: cuando es baja, estimula la secreción y cuando es alta, se reduce mediante la unión y activación de un receptor de la superficie celular acoplado a una proteína G sensible al Ca^{2+} (v. capítulo 3 y fig. 36.3). (Para revisiones, v. Stewart, 2004; Deal, 2009.)

VITAMINA D

La familia de la vitamina D (calciferol) es un grupo de precursores lipófilos que se convierten en el organismo en metabolitos biológicamente activos que actúan como verdaderas hormonas, circulando en la sangre y regulando las actividades de diversos tipos celulares (v. Reichel et al., 1989). Su principal acción, mediada por receptores nucleares de la superfamilia de los receptores esteroideos (v. capítulo 3), es el mantenimiento del Ca^{2+} plasmático a través del aumento de la absorción de Ca^{2+} en el intestino, la movilización del Ca^{2+} óseo y la disminución de su excreción renal (v. fig. 36.3). Los seres humanos cuentan con dos formas importantes de vitamina D, denominadas D_2 y D_3:

1. El *ergocalciferol* (D_2) de la dieta, derivado del ergosterol de las plantas.
2. El *colecalciferol* (D_3), generado en la piel a partir del 7-deshidrocolesterol por acción de la radiación ultravioleta durante la exposición al sol; el 7-deshidrocolesterol se forma a partir de colesterol en la pared intestinal.

El colecalciferol se convierte en *calcifediol* (25-hidroxivitamina D_3) en el hígado, y este, a su vez, en una serie de metabolitos con distintas acciones en el riñón, el más potente de los cuales es el *calcitriol* (1,25-dihidroxivitamina D_3) (v. fig. 36.4).

La síntesis de calcitriol a partir de calcifediol está regulada por la PTH y sobre ella influyen también la concentración plasmática de fosfato y la propia concentración de calcitriol, a través de un mecanismo de retroalimentación negativa (v. fig. 36.4). Los receptores del calcitriol son ubicuos por lo que este es importante para la función de diversos tipos de células.

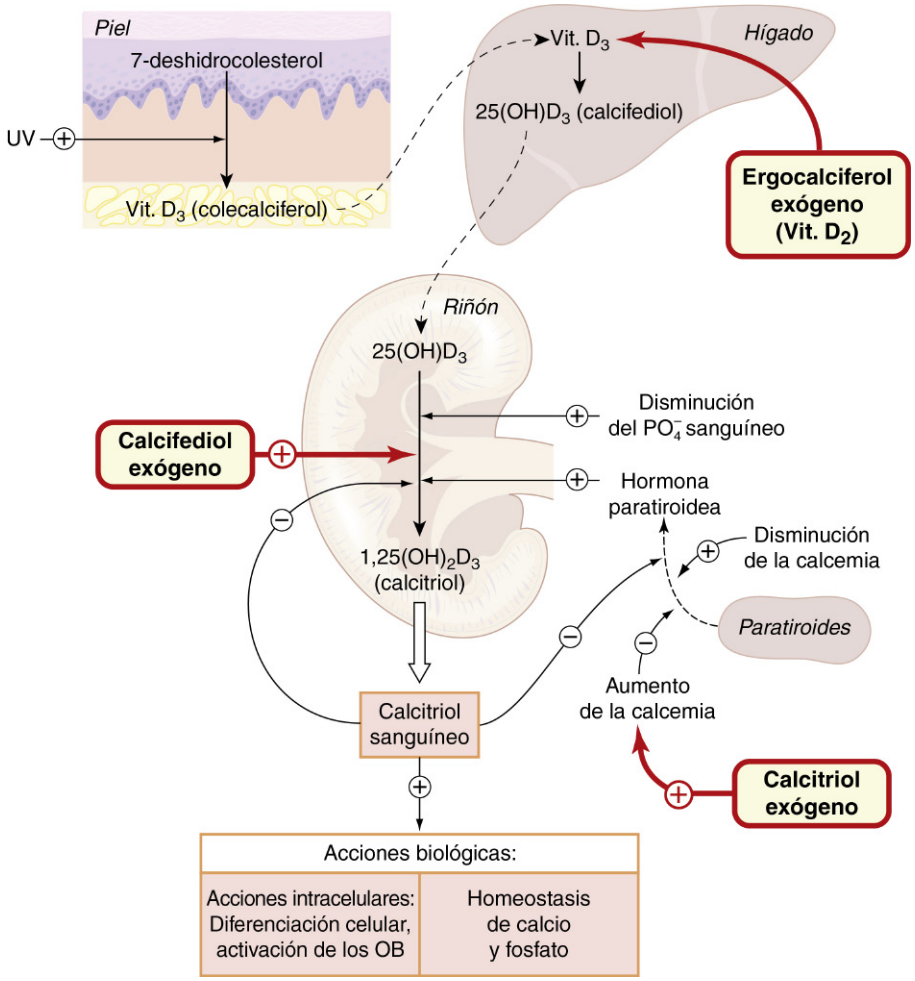


Fig. 36.4 Resumen de las acciones de la vitamina D sobre el sistema endocrino y la acción de los fármacos. El ergocalciferol exógeno o vitamina (Vit.) D_2 (formado en las plantas por influencia de la luz ultravioleta [UV] sobre el ergosterol), se convierte en los metabolitos D_2 correspondientes en el hígado y el riñón, por ejemplo, en el análogo D_2 dihidrotaquisterol –1α,25$(OH)_2D_2$– (no se muestra). El alfacalcidol (1α-hidroxicolecalciferol) se hidroxila en la posición 25 en el hígado y da lugar a calcitriol (no se muestra). OB, osteoblasto.

Los principales efectos del calcitriol son la estimulación de la absorción intestinal de Ca^{2+} y fosfato y la movilización del Ca^{2+} óseo, aunque también aumenta la reabsorción de Ca^{2+} en los túbulos renales (v. fig. 36.3). Su efecto sobre el hueso consiste en estimular la maduración de los osteoclastos y estimular indirectamente su actividad (v. figs. 36.1 y 36.3). Disminuye además la síntesis de colágeno por los osteoblastos. Sin embargo, los efectos óseos son complejos y no se limitan a la movilización del Ca^{2+} puesto que, en los estados clínicos con carencia de vitamina D (v. más adelante), en los que la mineralización ósea está alterada, la administración de vitamina D restablece la formación ósea. Una explicación podría residir en el hecho de que el calcitriol estimula la síntesis de *osteocalcina,* la proteína fijadora de Ca^{2+} de la matriz ósea.

ESTRÓGENOS

Los estrógenos son importantes para mantener la integridad ósea en mujeres adultas, actuando sobre los osteoblastos y osteoclastos. Los estrógenos inhiben las citocinas que reclutan osteoclastos y se oponen a la acción de reabsorción ósea y movilización de Ca^{2+} de la PTH. Aumentan la proliferación de osteoblastos, la producción de TGF-β y proteínas morfógenas óseas, e inhiben la apoptosis (v. capítulo 5). El descenso de los estrógenos, como sucede fisiológicamente en la menopausia, a menudo produce osteoporosis.

CALCITONINA

La calcitonina es una hormona peptídica secretada por las células «C» de los folículos tiroideos (v. capítulo 34).

La acción principal de la calcitonina es sobre el hueso; inhibe la reabsorción ósea uniéndose a un receptor inhibidor presente en los osteoclastos. En el riñón reduce la reabsorción de Ca^{2+} y fosfato en los túbulos proximales. Su efecto global es una reducción de la concentración plasmática de Ca^{2+} (v. fig. 36.3).

Su secreción depende principalmente de la concentración plasmática de Ca^{2+}.

OTRAS HORMONAS

Para la diferenciación de los osteoblastos se precisan concentraciones fisiológicas de glucocorticoides. Las concentraciones grandes inhiben la formación ósea, al inhibir la diferenciación y la actividad de los osteoblastos, y al poder estimular la acción de los osteoclastos. Todo ello provoca osteoporosis, que es una de las patologías características del síndrome de Cushing (v. fig. 33.7) y un importante efecto adverso de la administración de glucocorticoides (capítulo 33).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

La tiroxina estimula la acción de los osteoclastos, reduciendo la densidad ósea y liberando Ca^{2+}. La osteoporosis se produce asociada a la tirotoxicosis, por lo que es importante no aplicar dosis excesivas de tiroxina en el tratamiento del hipotiroidismo (v. capítulo 34).

Hormona paratiroidea, vitamina D y homeostasis mineral ósea

- La familia de la vitamina D origina verdaderas hormonas; los precursores son convertidos en calcifediol en el hígado y luego en la principal hormona, calcitriol, en el riñón.
- El calcitriol aumenta el Ca^{2+} plasmático porque lo moviliza del hueso, aumenta su absorción intestinal y reduce su excreción renal.
- La hormona paratiroidea (PTH) incrementa el Ca^{2+} sanguíneo porque aumenta la síntesis de calcitriol, moviliza Ca^{2+} del hueso y reduce la excreción renal de Ca^{2+}. Paradójicamente, la PTH en dosis bajas administrada intermitentemente *aumenta* la formación de hueso gracias a un efecto anabólico.
- La calcitonina (secretada por la tiroides) reduce la resorción de Ca^{2+} en el hueso al inhibir la actividad de los osteoclastos.

ENFERMEDADES ÓSEAS

La reducción de la masa ósea con distorsión de su microarquitectura se denomina *osteoporosis* y la del contenido mineral *osteopenia*. La absorciometría de rayos X de energía dual (DXA), o densitometría ósea, y la tomografía computarizada cuantitativa son los métodos habituales para valorar la gravedad de la osteoporosis y vigilar el efecto del tratamiento (Riggs et al., 2012). El hueso osteoporótico puede fracturarse fácilmente con traumatismos mínimos. Las causas más frecuentes de osteoporosis son la deficiencia posmenopáusica de estrógenos y el deterioro senil de la homeostasis ósea. Se estima que el 50% de las mujeres y el 20% de los hombres mayores de 50 años sufrirán una fractura debida a la osteoporosis. Con la mayor esperanza de vida, la osteoporosis ha alcanzado proporciones epidémicas y es un problema importante de salud pública, al afectar a unos 75 millones de personas en EE. UU., Japón y Europa. Otros factores predisponentes son las hormonas catabólicas que favorecen la degradación de proteínas, como tiroxina o glucocorticoides en exceso. Otras enfermedades óseas evitables o tratables son la *osteomalacia* y el *raquitismo* (forma infantil de la osteomalacia), en las que la mineralización ósea es deficiente debido a la carencia de vitamina D, secundaria bien a un déficit dietético de vitamina D y falta de luz solar, bien a enfermedades renales que reducen la síntesis de la hormona calcitriol activa (capítulo 29). También se puede tratar la *enfermedad de Paget,* caracterizada por una alteración de los procesos de reabsorción y remodelado óseo como consecuencia de la mutación del gen que codifica una proteína de unión a ubicuitina[2] llamada secuestosoma 1 (Rea et al., 2013), que es una proteína de andamiaje en la vía de señales RANK/NFκβ (v. anteriormente).

FÁRMACOS UTILIZADOS EN LAS ENFERMEDADES ÓSEAS

Actualmente son dos los tipos de fármacos empleados en el tratamiento de la osteoporosis:

1. *Fármacos antirresorción* que reducen la pérdida ósea: bisfosfonatos, calcitonina, moduladores selectivos de receptores de estrógenos (SERM), **denosumab,** o calcio.
2. *Fármacos anabólicos* que incrementan la formación de hueso: por ejemplo, PTH o **teriparatida.**

El **estroncio** ejerce ambos efectos.

El raquitismo y la osteomalacia se tratan con preparados de esta vitamina.

La enfermedad de Paget es frecuente, pero solo resulta sintomática en un pequeño porcentaje de los pacientes; en caso de ser necesario un tratamiento médico, los bisfosfonatos, como el **pamidronato** o el **zoledronato** (v. más adelante), son muy eficaces y mucho más útiles que las inyecciones frecuentes de **calcitonina de salmón,** que previamente eran el único tratamiento médico eficaz. Una sola dosis intravenosa de zoledronato (5 mg) es capaz de suprimir durante más de 2 años la elevación de la fosfatasa alcalina plasmática que, en la enfermedad de Paget, denota actividad de la enfermedad.

BISFOSFONATOS

Los bisfosfonatos (fig. 36.5) son análogos de pirofosfato resistentes a enzimas. El pirofosfato es un constituyente normal de los líquidos tisulares que se acumula en el hueso y participa en la regulación de la resorción ósea. Los bisfosfonatos

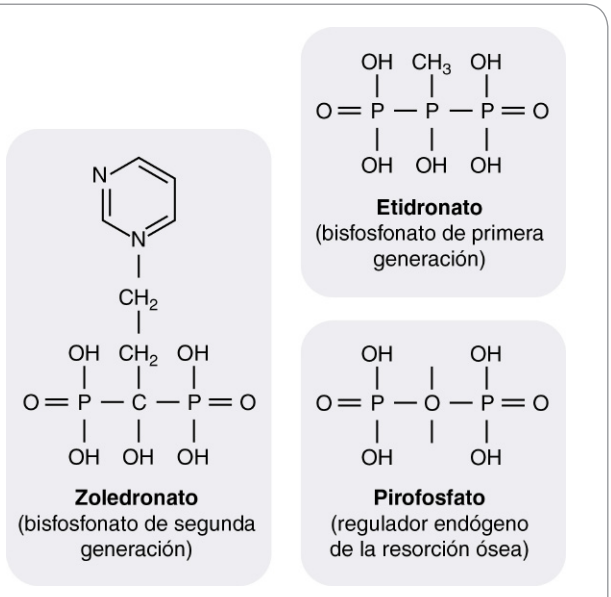


Fig. 36.5 Estructura de los bisfosfonatos. La sustitución del átomo de oxígeno en el pirofosfato hace que estos compuestos sean resistentes a las enzimas. La adición de una cadena lateral que contenga nitrógeno altera el mecanismo de acción (v. texto) y aumenta en gran medida la eficacia del fármaco.

[2]La ubicuitina (capítulo 5) es una proteína reguladora de pequeño tamaño presente en casi todas las células del organismo («ubicua»). Dirige a las proteínas a compartimentos celulares, incluido el proteosoma, que destruye y recicla las proteínas. Las proteínas de unión a ubicuitina interaccionan con dianas ubicuitinadas y regulan diversos procesos biológicos, como la endocitosis, la transducción de señales, la transcripción y la reparación del ADN.

inhiben la resorción ósea actuando principalmente sobre los osteoclastos. En la matriz ósea forman complejos muy estables con el calcio y se liberan lentamente conforme se va resorbiendo el hueso por los osteoclastos, que, por tanto, quedan expuestos a altas concentraciones locales de bisfosfonatos.

Mecanismo de acción

Los bisfosfonatos reducen la velocidad de recambio óseo. Se pueden agrupar en dos grandes clases:

1. Compuestos simples, que son muy parecidos al pirofosfato (p. ej., **etidronato**). Se incorporan en análogos del ATP que se acumulan dentro de los osteoclastos y facilitan su apoptosis.
2. Aminobisfosfonatos potentes (p. ej., **pamidronato, alendronato, risedronato, ibandronato, zoledronato**). Evitan la reabsorción ósea al interferir en el anclaje de las proteínas de la superficie celular a la membrana del osteoclasto mediante prenilación, impidiendo así la unión del osteoclasto al hueso (v. Strewler, 2005).

Aspectos farmacocinéticos

Los bisfosfonatos se administran por vía oral con el estómago vacío y agua abundante, manteniéndose en sedestación o bipedestación al menos 30 min antes del desayuno por su tendencia a causar problemas esofágicos graves o, en el caso del pamidronato, ibandronato y zoledronato, por vía intravenosa. Su absorción intestinal es mala. Cerca del 50% del fármaco absorbido se acumula en puntos de mineralización ósea, donde permanece adsorbido a cristales de hidroxiapatita, potencialmente durante meses o años, hasta que se reabsorbe el hueso. El fármaco libre se excreta sin modificar por el riñón.

La absorción empeora con los alimentos, especialmente la leche, de modo que estos fármacos deben tomarse con el estómago vacío.

Los *efectos adversos* son alteraciones digestivas, como úlcera péptica y esofagitis (en ocasiones con erosiones o formación de estenosis). A veces aparece dolor óseo. Se han descrito fracturas femorales atípicas con el tratamiento a largo plazo, especialmente de la osteoporosis, y hay que reevaluar periódicamente (p. ej., cada 5 años) si es necesario su uso continuado. En administración intravenosa, algunos bisfosfonatos (especialmente el zoledronato) pueden producir osteonecrosis (literalmente, «muerte del hueso») de la mandíbula, especialmente en pacientes con neoplasias malignas; es necesaria una evaluación dental antes del tratamiento (seguida de las correcciones necesarias). Tras la infusión de zoledronato se administran calcio y vitamina D suplementarios durante 10 días como mínimo.

Aplicaciones clínicas

El alendronato y el risedronato se administran por vía oral como profilaxis y tratamiento de la osteoporosis. El etidronato es otra alternativa. El clodronato se emplea en pacientes con neoplasia maligna ósea y el pamidronato se administra por infusión intravenosa para tratar la hipercalcemia en neoplasias malignas o en la enfermedad de Paget. El ibandronato se utiliza igualmente por vía intravenosa, cada 3-4 semanas, en pacientes con cáncer de mama metastatizado en hueso o, cada 3 meses, en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica. El zoledronato, administrado en infusión intravenosa, se emplea para tratar las neoplasias malignas avanzadas que afectan al hueso, la enfermedad de Paget y determinados casos de osteoporosis (posmenopáusica o masculina). En este último caso se administra una vez al año o incluso con menos frecuencia (v. cuadro clínico correspondiente).

Bisfosfonatos

- Análogos estables del pirofosfato activos por vía oral que se incorporan al hueso y que se mantienen como parte de él durante meses o años.
- Son liberados cuando se produce la resorción ósea mediada por osteoclastos, quedando expuestos dichos osteoclastos a sus efectos.
- Los compuestos de primera generación (p. ej., **etidronato**) actúan promoviendo la apoptosis de los osteoclastos.
- Los compuestos de segunda generación (p. ej., **risedronato**), con una cadena lateral que contiene nitrógeno, presentan mayor potencia y evitan la acción de los osteoclastos inhibiendo las reacciones de prenilación necesarias para que las proteínas funcionales se fijen a la membrana.
- Utilizados a largo plazo para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis, y en la enfermedad de Paget sintomática.
- El efecto adverso principal es la alteración digestiva (especialmente esofágica); un efecto adverso infrecuente, pero grave, de los fármacos más potentes (en particular, el **zoledronato**) es la osteonecrosis de la mandíbula.

Aplicaciones clínicas de los bisfosfonatos

- *Osteoporosis*:
  - Prevención «primaria» de fracturas en personas de alto riesgo (p. ej., con osteoporosis establecida, varios factores de riesgo para osteoporosis, o tratadas con glucocorticoides sistémicos).
  - Prevención «secundaria» tras una fractura osteoporótica.
  - **Alendronato** por vía oral administrado una vez al día o una vez a la semana, junto con calcio y vitamina D_3. El **risedronato** o el **etidronato** son opciones alternativas; el **zoledronato** se administra una vez al año o incluso con menos frecuencia mediante infusión intravenosa; es el bisfosfonato más potente y con más probabilidad de causar osteonecrosis mandibular; la evaluación dental y los tratamientos correctores son requisitos previos de su uso.
- *Neoplasia maligna* con afectación ósea (p. ej., cáncer de mama metastásico, mieloma múltiple):
  - Para reducir la afectación ósea, el dolor y la hipercalcemia (p. ej., **clodronato, ibandronato, zoledronato**).
- Tratamiento de la *enfermedad de Paget* ósea (p. ej., **etidronato, pamidronato**); el fármaco se administra de manera intermitente con control de los niveles séricos de fosfato y fosfatasa alcalina y los niveles en orina de hidroxiprolina (un marcador del recambio de colágeno).

ESTRÓGENOS Y COMPUESTOS RELACIONADOS

La disminución de los estrógenos naturales es un factor importante en la osteoporosis posmenopáusica y se ha probado que administrar estrógenos como tratamiento hormonal sustitutivo (THS; v. capítulo 35) puede aliviar este trastorno. Sin embargo, el THS tiene efectos sobre muchos órganos, por lo que se

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

han desarrollado recientemente fármacos (p. ej., **raloxifeno;** v. capítulo 35) que muestran actividad agonista en algunos tejidos y antagonista en otros. Se denominan *moduladores selectivos del receptor de estrógenos* (SERM).

RALOXIFENO

El raloxifeno es un SERM que estimula los osteoblastos e inhibe los osteoclastos. También ejerce actividad agonista sobre el sistema cardiovascular, y antagonista en tejido mamario y útero.

Se absorbe bien en el tubo digestivo y sufre un extenso metabolismo de primer paso en el hígado para dar lugar al glucurónido, que pasa a la circulación enterohepática. La biodisponibilidad oral solo es del 2%, aproximadamente. A pesar de la baja concentración plasmática, el raloxifeno se concentra en los tejidos y se convierte en un metabolito activo en el hígado, los pulmones, el hueso, el bazo, el útero y el riñón. Su semivida es de 32 h de promedio. Se excreta fundamentalmente por las heces.

Entre sus *efectos adversos* se cuentan sofocos, calambres en las piernas, síntomas similares a los del resfriado y edema periférico. Menos frecuentes son la tromboflebitis y la tromboembolia. Otros efectos adversos incluso más inhabituales son trombocitopenia, trastornos digestivos, exantema, elevación de la presión arterial y tromboembolia arterial. No se recomienda su uso en la prevención primaria de las fracturas osteoporóticas, aunque sí constituye una alternativa a los bisfosfonatos en la prevención secundaria en mujeres posmenopáusicas que no toleran estos fármacos.

HORMONA PARATIROIDEA Y TERIPARATIDA

La PTH y los fragmentos de PTH en dosis bajas paradójicamente *estimulan* la actividad osteoblástica y *fomentan* la formación de hueso; los especialistas los emplean en pacientes concretos, hombres y mujeres, con osteoporosis, especialmente en caso de enfermedad grave. El compuesto más usado actualmente es la **teriparatida,** fragmento peptídico (1-34) de PTH recombinante. Se está desarrollando otro análogo peptídico (**ostabolina,** PTH1-35 cíclica, con la expectativa de que aumente la masa ósea sin tantos efectos sobre la reabsorción ósea y, por tanto, sobre la concentración plasmática de calcio como la PTH o la teriparatida).

La teriparatida induce remisión de la osteoporosis estimulando la formación de hueso nuevo (Yasothan y Santwana, 2008). Aumenta la masa ósea, la integridad estructural y la resistencia ósea al incrementar el número de osteoblastos y al activar los que ya existían en el hueso. También reduce la apoptosis de estas células.

Actúa sobre PTH_1 y PTH_2, receptores acoplados a proteínas G en las membranas celulares de las células diana, y sus efectos están mediados por la activación de la adenilato ciclasa y las fosfolipasas A, C y D, y los incrementos consiguientes de AMP cíclico y Ca^{2+} intracelular (v. Deal, 2009).

La teriparatida se administra por vía subcutánea en una dosis diaria. Se tolera bien y tiene pocos efectos secundarios graves. Pueden desarrollarse náuseas, mareos, cefaleas y artralgias. Se han descrito casos de hipercalcemia leve, de hipotensión ortostática transitoria y calambres en las piernas.

ESTRONCIO

El **estroncio** (elemento descubierto en las minas de plomo de las proximidades de Estroncia, Escocia) inhibe la reabsorción ósea y estimula también la formación de hueso. Previene las fracturas vertebrales y no vertebrales en mujeres ancianas (v. Fogelman y Blake, 2005). Sin embargo, al igual que el bario, bloquea los canales de potasio responsables del tono vasodilatador basal y está asociado con un riesgo mayor de enfermedades cardiovasculares, infarto de miocardio incluido. Puede causar reacciones alérgicas graves, y su uso queda restringido a los especialistas encargados de tratar formas graves de osteoporosis.

No está claro el mecanismo preciso. Como el calcio, el estroncio se absorbe en el intestino, es incorporado al hueso y se excreta por el riñón. Los iones de estroncio estimulan el receptor sensor de calcio, haciendo que los preosteoblastos se diferencien en osteoblastos, que aumentan la formación de hueso y secretan osteoprotegerina. El estroncio inhibe los osteoclastos, reduciendo así la reabsorción ósea. Los átomos de estroncio se adsorben a los cristales de hidroxiapatita, pero al final se intercambian por calcio en el mineral óseo y persisten en el hueso durante muchos años.

Este fármaco se tolera bien aunque se ha descrito una baja incidencia de náuseas y diarrea.

PREPARADOS DE VITAMINA D

Los preparados de vitamina D se usan en el tratamiento de las carencias de esta vitamina, problemas óseos asociados a la insuficiencia renal («osteodistrofia renal») y el hipoparatiroidismo; el hipoparatiroidismo agudo se trata con calcio intravenoso y preparados de vitamina D inyectables.

El preparado de vitamina D más usado clínicamente es el **ergocalciferol.** Otros son el **alfacalcidol** y el **calcitriol.** Todos ellos se administran por vía oral y su absorción es buena a menos que exista una hepatopatía obstructiva (la vitamina D es liposoluble y las sales biliares son necesarias para la absorción). El **paricalcitol,** un análogo sintético de la vitamina D con menos potencial de causar hipercalcemia, se emplea para tratar y prevenir el hiperparatiroidismo secundario a la hiperfosfatemia que aparece en pacientes con insuficiencia renal crónica (Salusky, 2005).

Por vía oral, la vitamina D se une a una α-globulina específica de la sangre, y es posible encontrar vitamina D exógena en el tejido adiposo muchos meses después de la administración. La vía de eliminación principal es la fecal.

El cuadro recoge los usos clínicos de los preparados de vitamina D.

La ingesta excesiva de vitamina D causa hipercalcemia. Si esta persiste, especialmente en presencia de concentraciones elevadas de fosfato, se depositan sales de calcio en el riñón y la orina, causando insuficiencia renal y litiasis.

Aplicaciones clínicas de la vitamina D



- Estados carenciales: prevención y tratamiento de diversas formas de *raquitismo*, *osteomalacia* y deficiencia de vitamina D debida a *malabsorción* y *hepatopatías* **(ergocalciferol).**
- Hipocalcemia secundaria a *hipoparatiroidismo* (ergocalciferol).
- *Osteodistrofia de la insuficiencia renal crónica*, que es consecuencia de la disminución de la generación de calcitriol (**calcitriol** o **alfacalcidol**).

Durante el tratamiento con vitamina D deben vigilarse las concentraciones plasmáticas de Ca^{2+}.

BIOFÁRMACOS

El **denosumab** es un anticuerpo monoclonal humano recombinante que inhibe el RANKL, la señal primaria de la reabsorción ósea (v. anteriormente). Fue aprobado por la Food and Drug Administration de EE. UU. en 2010 para utilizarlo en mujeres posmenopáusicas con riesgo de osteoporosis, y con el fin de prevenir problemas esqueléticos en pacientes con metástasis óseas de tumores sólidos. Se están realizando estudios sobre otras indicaciones. Resulta especialmente útil cuando los bisfosfonatos no son adecuados. Las carencias de calcio y vitamina D tienen que corregirse, y es preciso realizar los tratamientos dentales necesarios antes del tratamiento con denosumab para reducir el riesgo de osteonecrosis mandibular (como sucede con los bisfosfonatos potentes; v. cuadro clínico correspondiente). Se administra en forma de inyecciones subcutáneas (60 mg) cada 6 meses en mujeres con osteoporosis posmenopáusica o en hombres con cáncer de próstata y un riesgo mayor de osteoporosis por ablación hormonal, o con más frecuencia (mensual) en pacientes con metástasis óseas. Entre los efectos adversos están incluidos: alteración del hábito intestinal (diarrea o estreñimiento), disnea, hipocalcemia, hipofosfatemia, infecciones (respiratorias, oído, celulitis) y exantemas, así como (rara vez) osteonecrosis de la mandíbula.

CALCITONINA

El principal preparado disponible para uso clínico (v. cuadro clínico) es la **salcatonina** (calcitonina de salmón sintética). Se dispone también de calcitonina humana sintética. La calcitonina se administra mediante inyección subcutánea o intramuscular y puede dar lugar a una reacción inflamatoria local en el punto de inyección. También se puede aplicar por vía intranasal, más cómoda pero menos eficaz. Su semivida plasmática es de 4-12 min, pero su acción dura varias horas.

Entre los *efectos adversos* cabe citar náuseas y vómitos. Puede provocar enrojecimiento facial, así como una sensación de hormigueo en las manos y un sabor desagradable en la boca.

Aplicaciones clínicas de la calcitonina/salcatonina

Actualmente estos compuestos se utilizan menos.

- *Hipercalcemia* (p. ej., asociada a neoplasias).
- *Enfermedad de Paget* ósea (alivia el dolor y reduce algunas de las complicaciones neurológicas); esto es mucho menos práctico que un bisfosfonato de alta potencia inyectado.
- *Osteoporosis* posmenopáusica e inducida por glucocorticoides (junto con otros fármacos).

SALES DE CALCIO

Las sales de calcio utilizadas con fines terapéuticos son el **gluconato cálcico** y el **lactato cálcico,** por vía oral. El gluconato cálcico puede administrarse también mediante inyección intravenosa para el tratamiento de urgencia de la hiperpotasemia (capítulo 29); no se utiliza por vía intramuscular porque causa necrosis local.

El **carbonato cálcico,** un antiácido y fijador de fosfato (capítulo 29), suele absorberse muy poco en el intestino (una ventaja, porque el efecto en el estómago o intestino es el resultado deseado de un fármaco diseñado para tamponar el ácido gástrico y reducir la absorción ileal de fosfato), pero hay dudas sobre si la escasa absorción sistémica puede llegar a producir calcificaciones arteriales en pacientes con insuficiencia renal, especialmente cuando se acompaña de hiperfosfatemia (el producto de las concentraciones de los iones calcio y fosfato se usa a veces en la práctica clínica para calcular el riesgo de depósitos tisulares de fosfato cálcico insoluble).

Efectos adversos: las sales de calcio orales pueden causar alteraciones digestivas. La administración intravenosa en el tratamiento urgente de la hiperpotasemia requiere ser cauteloso, especialmente en pacientes que estén recibiendo glucósidos cardíacos, cuya toxicidad se ve afectada por la concentración de ión calcio extracelular (v. capítulo 21).

La aplicación clínica de las sales de calcio se expone en el cuadro clínico.

Aplicaciones clínicas de las sales de calcio

- Deficiencia dietética.
- Hipocalcemia secundaria a *hipoparatiroidismo* o *malabsorción* (por vía intravenosa en caso de tetania aguda).
- El carbonato cálcico es un antiácido; se absorbe mal y se fija al fosfato en el intestino. Se emplea para tratar a pacientes con *hiperfosfatemia* (capítulo 29).
- Prevención y tratamiento de la *osteoporosis* (a menudo junto con estrógenos o SERM en mujeres, bisfosfonato, vitamina D).
- Arritmias cardíacas por *hiperpotasemia* grave (vía intravenosa; v. capítulo 21).

COMPUESTOS CALCIMIMÉTICOS

Los calcimiméticos potencian la sensibilidad frente a la calcemia del receptor paratiroideo sensible al calcio, con el descenso consiguiente en la secreción de PTH y la reducción de la concentración sérica de Ca^{2+}. Hay dos tipos de calcimiméticos:

1. Tipo I: agonistas, comprenden varios cationes inorgánicos y orgánicos; el Sr^{2+} es un ejemplo (v. anteriormente).
2. Tipo II: activadores alostéricos (v. capítulo 3) que activan indirectamente el receptor. Uno de ellos es el **cinacalcet,** usado en el tratamiento del hiperparatiroidismo (v. fig. 36.3; Peacock et al., 2005).

POSIBLES TRATAMIENTOS NOVEDOSOS

El mayor conocimiento del remodelado óseo (Yasothan y Kar, 20008; Deal, 2009) ha dado pie a varios abordajes terapéuticos que con suerte se traducirán en nuevos fármacos útiles en el futuro próximo. Entre ellos se encuentran los inhibidores de la catepsina K (p. ej., **odanacatib,** que podría ser remitido para su aprobación próximamente). Otras prometedoras dianas farmacológicas han sido analizadas por Deal (2009).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA Y LECTURAS RECOMENDADAS

Trastornos y remodelado óseos

Boyce, B.F., Xing, L., 2008. Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling. Arch. Biochem. Biophys. 473, 139-146. (*Good review of the role of the RANK/RANKL/OPG in osteoclast formation and the transcription factors involved*)

Deal, C., 2009. Potential new drug targets for osteoporosis. Nat. Clin. Pract. Rheumatol. 5, 174-180. (*Outstanding review; good diagrams*)

Deftos, L.J., 2005. Treatment of Paget's disease – taming the wild osteoclast. N. Engl. J. Med. 353, 872-875. (*Editorial covering the use of OPG and zoledronic acid for Paget's disease. See also article by Cundy et al. in the same issue, p. 918–923*)

Gallagher, J.C., 2008. Advances in bone biology and new treatments for bone loss. Maturitas 20, 65-69. (*Article on preventing bone loss by targeting the RANK/RANKL/OPG system with denosumab*)

Imai, Y., Youn, M.-Y., Inoue, K., 2013. Nuclear receptors in bone physiology and diseases. Physiol. Rev. 93, 481-523. (*Reviews roles of various nuclear receptor-mediated signalling pathways in bone physiology and disease*)

Khosla, S., Westendorf, J.J., Oursler, M.J., 2008. Building bone to reverse osteoporosis and repair fractures. J. Clin. Invest. 118, 421-428. (*Good review; covers the role of Wnt signalling and sclerostin secretion*)

Rea, S.L., Walsh, J.P., Layfield, R., Ratajczak, T., Xu, J., 2013. New insights into the role of sequestosome 1/p62 mutant proteins in the pathogenesis of Paget's disease of bone. Endocrine Rev. 34, 501-524. (*Outlines recent advances in understanding of the multiple pathophysiological roles of SQSTM1/p62 protein, with particular emphasis on their relationship to Paget's disease of bone*)

Reichel, H., Koeftler, H.P., Norman, A.W., 1989. The role of the vitamin D endocrine system in health and disease. N. Engl. J. Med. 320, 980-991. (*Classic*)

Reid, R., 2008. Anti-resorptive therapies for osteoporosis. Semin. Cell Dev. Biol. 19, 5473-5478. (*Excellent review of the actions of current and novel anti-resorptive drugs*)

Riggs, B.L., Khosla, S., Melton, L.J., 2012. Better tools for assessing osteoporosis. J. Clin. Invest. 122, 4323-4324. (*Describes the current gold standard methods of dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) and quantitative computed tomography*)

Stewart, J.F., 2004. Translational implications of the parathyroid calcium receptor. N. Engl. J. Med. 351, 324-326. (*Succinct article with useful diagrams*)

Wright, H.L., McCarthy, H.S., Middleton, J., Marshall, M.J., 2009. RANK, RANKL and osteoprotegerin in bone biology and disease. Curr. Rev. Musculoskelet. Med. 2, 56-64. (*Synopsis of the structures of RANK, RANKL and OPG, and the intracellular RANK/RANKL signalling pathways with a review of diseases linked to their malfunction*)

Fármacos utilizados para tratar los trastornos óseos

Brennan, T.C., Rybchyn, M.S., Green, W., et al., 2009. Osteoblasts play key roles in the mechanisms of action of strontium ranelate. Br. J. Pharmacol. 57, 1291-1300. (*A study in human cells showing that strontium ranelate acts at least in part by activating the calcium-sensing receptor*)

Clemett, D., Spenser, C.M., 2000. Raloxifene: a review of its use in postmenopausal osteoporosis. Drugs. 60, 379-411. (*Comprehensive review covering the mechanism of action, pharmacology, pharmacokinetic aspects, therapeutic use and adverse effects of raloxifene*)

Cummings, S.R., San Martin, J., McClung, M.R., et al., 2009. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. N. Engl. J. Med. 361, 818-820. (*'Freedom Trial' with 239 collaborators. Denosumab was effective in reducing fracture risk in women with osteoporosis*)

Fogelman, I., Blake, G.M., 2005. Strontium ranelate for the treatment of osteoporosis. Br. Med. J. 330, 1400-1401. (*Crisp editorial analysis*)

Khosla, K., 2009. Increasing options for the treatment of osteoporosis. N. Engl. J. Med. 361, 818-820. (*Editorial*)

Nemeth, E.F., Heaton, W.H., Miller, M., et al., 2004. Pharmacodynamics of the type II calcimimetic compound cinacalcet HCl. J. Pharmacol. Exp. Ther. 398, 627-635. (*Detailed study of pharmacokinetic aspects and the pharmacological action of cinacalcet hydrochloride*)

Peacock, M., Bilezikian, J.P., Klassen, P.S., et al., 2005. Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcaemia in patients with primary hyperparathyroidism. J. Clin. Endocrinol. Metab. 90, 135-141.

Reginster, J.Y., Deroisy, R., Neuprez, A., et al., 2009. Strontium ranelate: new data on fracture prevention and mechanisms of action. Curr. Osteoporos. Rep. 7, 96-102. (*Stresses that in 5-year studies this drug has proved efficacious in both decreasing bone reabsorption and stimulating bone formation, and has a positive risk–benefit ratio*)

Rogers, M.J., 2003. New insights into the mechanisms of action of the bisphosphonates. Curr. Pharm. Des 9, 2643-2658. (*Covers the different mechanisms of action of the simple bisphosphonates and the nitrogen-containing bisphosphonates*)

Salusky, I.B., 2005. Are new vitamin D analogues in renal bone disease superior to calcitriol? Pediatr. Nephrol. 20, 393-398.

Strewler, G.J., 2005. Decimal point – osteoporosis therapy at the 10-year mark. N. Engl. J. Med. 350, 1172-1174. (*Crisp article concentrating mainly on bisphosphonates*)

Whyte, M.P., 2006. The long and the short of bone therapy. N. Engl. J. Med. 354, 860-863. (*Present status of and future possibilities for bone therapy.*)

Yasothan, U., Kar, S., 2008. Osteoporosis: overview and pipeline. Nat. Rev. Drug Discov. 7, 725-726.

Yasothan, U., Santwana, K., 2008. From the analyst's couch. Osteoporosis: overview and pipeline. Nat. Rev. Drug Discov. 7, 725-726. (*Crisp outline of current antiosteoporosis drugs with table of new drugs in phase I and phase II development*)

37 Transmisión química y acción farmacológica en el sistema nervioso central

RESUMEN

La función encefálica es la característica fisiológica que mejor define la diferencia entre los seres humanos y el resto de especies. Los trastornos de la función cerebral, tanto los primarios como aquellos secundarios a las alteraciones funcionales de otros sistemas, son un problema importante para la sociedad humana y un campo en el que la intervención farmacológica desempeña un papel fundamental. En este capítulo se introducen algunos principios básicos de neurofarmacología sobre los que se sustenta gran parte del material del resto de esta sección.

INTRODUCCIÓN

Existen dos razones por las que el conocimiento de la acción de los fármacos en el sistema nervioso central (SNC) supone un reto especialmente importante. La primera es que las sustancias de acción central tienen un significado especial para la humanidad. No solo poseen un gran valor terapéutico,[1] sino que también son los medicamentos que el ser humano se autoadministra con mayor frecuencia por razones no médicas (p. ej., alcohol, té y café, cannabis, nicotina, opioides, anfetaminas, etc.). La segunda es que, desde el punto de vista funcional, el SNC es mucho más complejo que cualquier otro sistema del organismo, lo que hace mucho más difícil conocer cómo actúan dichas sustancias. La relación entre el comportamiento de cada célula individual y la del órgano en su conjunto es mucho menos evidente en el caso del cerebro que en otros órganos. En este momento, la relación entre la acción de un fármaco a nivel bioquímico y celular y sus efectos sobre las funciones cerebrales superiores sigue siendo en gran parte un misterio. Los estudios radiológicos funcionales cerebrales están empezando a mostrar las relaciones entre la actividad cerebral en regiones específicas y la función mental. Esta herramienta se emplea cada vez más para demostrar los efectos farmacológicos. Pese a los progresos continuados en el conocimiento de los efectos celulares y bioquímicos de los fármacos de acción central y el creciente uso de las técnicas de imagen cerebrales para estudiar la función cerebral y los efectos de los fármacos, sigue existiendo un abismo, a veces muy profundo, entre la descripción de la acción farmacológica en estos planos y la descripción de dicha acción en los aspectos funcional y del comportamiento.

En algunos casos, nuestro conocimiento de la función cerebral y del modo en el que los fármacos la alteran está más avanzado. Así, la relación entre las vías dopaminérgicas en el sistema extrapiramidal y los efectos de los fármacos que mejoran o agravan los síntomas de la enfermedad de Parkinson es bastante conocida (v. capítulo 40). Muchos fármacos del SNC se utilizan para tratar trastornos psiquiátricos que se definen en función de sus síntomas, más que según los factores causales o los signos clínicos y otras pruebas. Posiblemente el proceso que llamamos «esquizofrenia» o «depresión» según los síntomas, puede incluir diversos trastornos diferentes causados por diversos mecanismos y que responden de forma distinta a los fármacos. Se están realizando grandes esfuerzos por conocer la base biológica de los trastornos psiquiátricos, lo que está siendo un paso necesario para diseñar mejores fármacos para el uso clínico, aunque esta misión es difícil y los progresos son lentos.

En este capítulo se exponen los principios generales que rigen la acción de los fármacos en el SNC. Casi todos los fármacos neuroactivos actúan por interferencia en las señales químicas que constituyen la base de la función cerebral. En los dos capítulos siguientes se estudiarán los principales sistemas de transmisión del SNC y las vías a través de las cuales los fármacos actúan sobre ellos. El capítulo 40 se dedicará a las enfermedades neurodegenerativas y los demás capítulos de esta sección abordarán las clases fundamentales de fármacos neuroactivos que se emplean en la actualidad.

En los textos de neurobiología y neurofarmacología, como los de Kandel et al. (2013), Nestler et al. (2008) e Iversen et al. (2009), puede encontrarse información básica sobre estos temas.

TRANSMISIÓN DE SEÑALES QUÍMICAS EN EL SISTEMA NERVIOSO

El encéfalo, como cualquier otro órgano del cuerpo, es básicamente una máquina química; controla las funciones principales de los animales superiores en escalas temporales que oscilan desde milisegundos (p. ej., devolución de un servicio de tenis a 150 km/h) hasta años (p. ej., recordar cómo se monta en bicicleta).[2] Los mecanismos de señalización química cubren un intervalo dinámico de amplitud comparable, según se resume de forma muy general en la figura 37.1. Hoy día comprendemos bastante bien los efectos de los fármacos en los acontecimientos situados en el extremo rápido del espectro (transmisión sináptica y neuromodulación), pero mucho peor los procesos de adaptación a largo plazo, aunque es evidente que tienen gran importancia en los trastornos neurológicos y psiquiátricos sensibles al tratamiento farmacológico.

El concepto original de neurotransmisión contemplaba la liberación de una sustancia por una neurona que actuaba de manera rápida, fugaz y a corta distancia sobre la membrana de otra neurona adyacente (postsináptica), a la que excitaba o inhibía. Los principios señalados en el capítulo 12 son aplicables tanto al sistema nervioso central como al periférico. Hoy día se sabe que los mediadores químicos del encéfalo pueden ejercer efectos de una duración breve o prolongada, que pueden actuar de una forma bastante difusa y a distancias considerables del lugar donde se liberaron (p. ej., el GABA actúa sobre receptores $GABA_A$ extrasinápticos; v. capítulo 38); y que son capaces de originar distintos efectos, por ejemplo, sobre la síntesis de un neurotransmisor y sobre la expresión de los receptores del mismo y la morfología de la neurona, además de actuar sobre la conductancia iónica de la membrana celular postsináptica. Para referirse a los mediadores que son liberados por las neuronas, pero cuyas acciones no se adaptan a las del concepto original de neurotransmisor, se usa el término *neuromodulador*. Sin embargo, este término no se definió con claridad, por lo que

[1] En el 2008/2009 se hicieron en el Reino Unido 145 millones de prescripciones de fármacos con acción en el SNC según el *British National Formulary* (alrededor del 20% del total de prescripciones), con un coste de 1.700 millones de libras. Considerando la población total, ello equivale a más de dos prescripciones por persona.

[2] La memoria relativa a los nombres de los fármacos y a los hechos básicos de la farmacología parece encontrarse en algún punto de la mitad de este intervalo (más bien hacia el extremo corto).

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

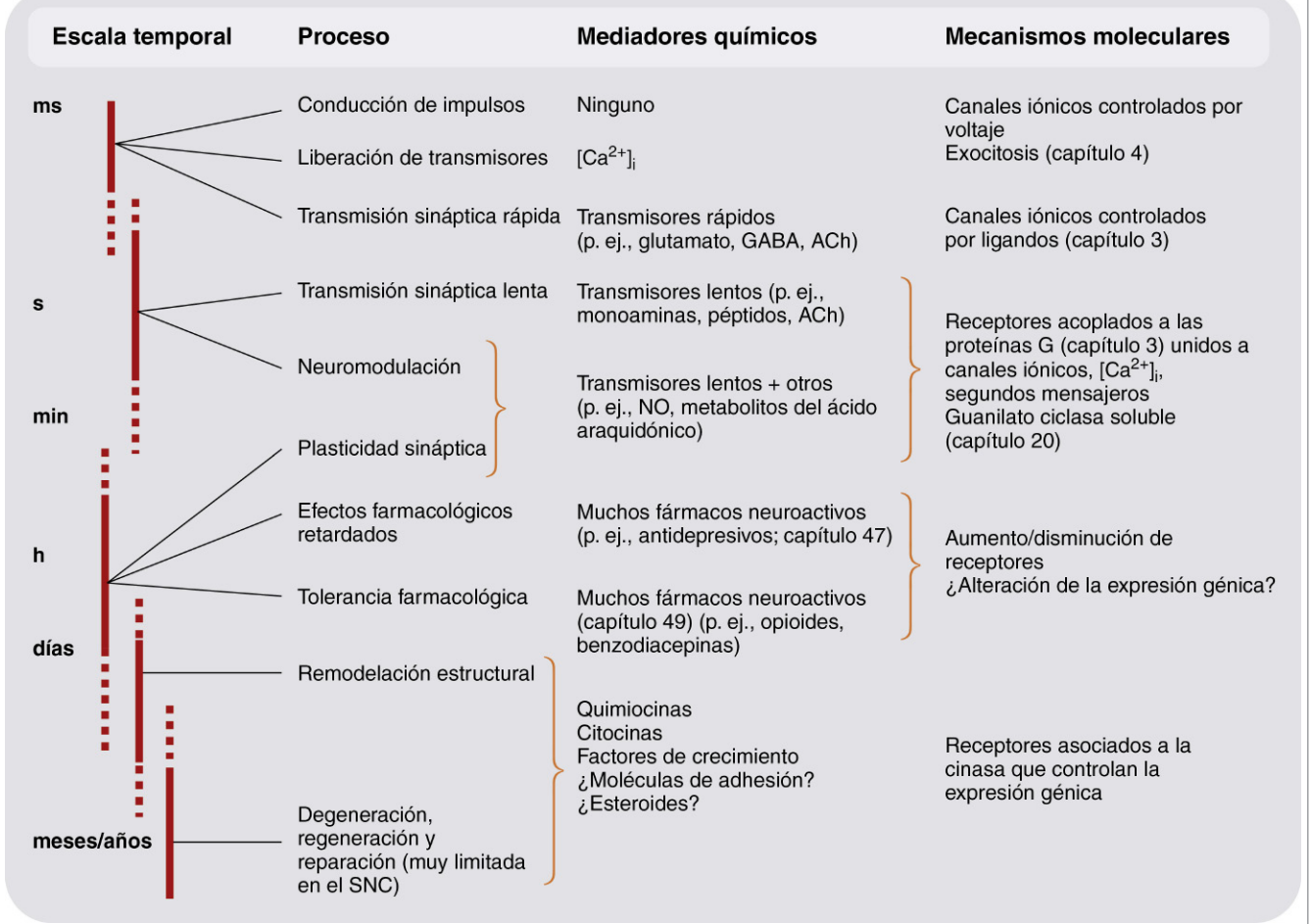


Fig. 37.1 Señalización química en el sistema nervioso. Los conocimientos sobre los mediadores y los mecanismos disminuyen a medida que se pasa desde los acontecimientos rápidos de la transmisión sináptica a los más lentos que intervienen en el remodelado y las alteraciones de la expresión génica. ACh, acetilcolina; NO, óxido nítrico; SNC, sistema nervioso central.

se aplica no solo a los mediadores neuropeptídicos que actúan de manera difusa, sino también a ciertos mediadores que, como el óxido nítrico (NO; capítulo 20) y los metabolitos del ácido araquidónico (capítulo 17), no se almacenan y liberan como los neurotransmisores convencionales y que pueden proceder tanto de células no nerviosas, sobre todo de la glía, como de neuronas. En general, la *neuromodulación* guarda relación con la plasticidad sináptica, incluidos los acontecimientos a corto plazo, tales como la regulación de la liberación presináptica del neurotransmisor o la excitabilidad postsináptica. Los efectos *neurotróficos* a largo plazo participan en la regulación del crecimiento y la morfología de las neuronas, además de sus propiedades funcionales. La tabla 37.1 recoge los tipos de mediadores químicos que funcionan en el SNC.

Las células gliales, sobre todo los astrocitos, que son las principales células no neuronales del SNC y cuyo número supera al de las propias neuronas en una proporción de diez a uno, también desempeñan importantes funciones de señalización. Aunque durante un tiempo se consideró que eran células «domésticas», con funciones que consistían exclusivamente en cuidar de las delicadas neuronas, cada vez resulta más evidente que son verdaderas «neuronas no excitables» con importantes funciones de comunicación (v. Matsas y Tsacopolous, 2013), si bien a una escala temporal más lenta que la de las neuronas. Estas células expresan una gama de receptores y transportadores, y liberan diversos mediadores, entre los que figuran el glutamato, la D-serina, el ATP, los mediadores lipídicos y los factores de crecimiento. Responden a señales químicas procedentes tanto de las neuronas como de los astrocitos vecinos y de las células de la microglía (el equivalente de los macrófagos en el SNC, con funciones análogas a las de las células inflamatorias en los tejidos periféricos). El acoplamiento eléctrico entre los astrocitos hace que respondan a menudo de una manera concertada en una región concreta del cerebro y que controlen así el medio químico en que actúan las neuronas. Aunque no conducen potenciales de acción ni emiten señales a otras regiones del cuerpo, los astrocitos se parecen mucho a las neuronas y realizan un papel esencial en la comunicación dentro del encéfalo. Como el estudio *in situ* de las células gliales resulta difícil, todavía es poco lo que se sabe acerca de su participación en los cuadros patológicos o de su respuesta a los fármacos neuroactivos. Se trata de un campo que hay que vigilar estrechamente.

DIANAS PARA LA ACCIÓN FARMACOLÓGICA

▼ Resumiendo lo expuesto en los capítulos 2 y 3, los fármacos neuroactivos ejercen sus efectos sobre uno de los cuatro tipos de proteínas diana: canales iónicos, receptores, enzimas o proteínas de transporte. De los cuatro tipos principales de receptores (ionótropos, acoplados a proteínas G, asociados a cinasas y nucleares), los dos primeros son los que actúan como dianas principales para los fármacos neuroactivos actuales.

En las tres últimas décadas, el conocimiento de estas dianas del SNC ha crecido rápidamente, sobre todo en los siguientes aspectos:

Tabla 37.1 Tipos de mediadores químicos en el sistema nervioso central

Tipo de mediador[a]	Ejemplos	Dianas	Principal función
Mediadores convencionales de molécula pequeña	Glutamato, GABA, acetilcolina, dopamina, 5-hidroxitriptamina, etc.	Canales iónicos controlados por ligando Receptores acoplados a proteínas G	Neurotransmisión sináptica rápida Neuromodulación
Neuropéptidos	Sustancia P, neuropéptido Y, endorfinas, factor liberador de corticotropina, etc.	Receptores acoplados a proteínas G	Neuromodulación
Mediadores lipídicos	Prostaglandinas, endocannabinoides	Receptores acoplados a proteínas G	Neuromodulación
Mediadores «gaseosos»	Óxido nítrico Monóxido de carbono	Guanilato ciclasa	Neuromodulación
Neurotrofinas, citocinas	Factor de crecimiento nervioso, factor neurotrófico derivado del cerebro, interleucina 1	Receptores asociados a cinasas	Crecimiento nervioso, supervivencia y plasticidad funcional
Esteroides	Andrógenos, estrógenos	Receptores nucleares y de membrana	Plasticidad funcional

[a]La mayor parte de la farmacología del sistema nervioso central se centra en este momento en mediadores de molécula pequeña y, con menos frecuencia, en neuropéptidos. Actualmente se están desarrollando con fines terapéuticos compuestos dirigidos a otros tipos de mediadores.

Transmisión química en el sistema nervioso central

- Los procesos básicos de la transmisión sináptica en el sistema nervioso central son similares en esencia a los que actúan en la periferia (capítulo 12).
- Las células gliales, en especial los astrocitos, participan de manera activa en la señalización química, actuando en la práctica como «neuronas no excitables».
- Los términos *neurotransmisor, neuromodulador* y *factor neurotrófico* se refieren a mediadores químicos que actúan a lo largo de distintas escalas temporales. En general:
  - Los *neurotransmisores* se liberan en las terminaciones presinápticas y generan respuestas excitadoras o inhibidoras rápidas en las neuronas postsinápticas.
  - Los neurotransmisores rápidos actúan a través de canales iónicos controlados por ligandos (p. ej., glutamato, GABA).
  - Los neurotransmisores lentos y neuromoduladores actúan sobre todo a través de los receptores acoplados a proteínas G (p. ej., dopamina, neuropéptidos, prostanoides).
  - Los *neuromoduladores* proceden de las neuronas y los astrocitos y producen respuestas pre- o postsinápticas más lentas.
  - Los *factores neurotróficos* proceden sobre todo de células no neuronales y actúan sobre los receptores asociados a tirosina cinasa que regulan la expresión génica y controlan el crecimiento y las características fenotípicas de las neuronas.
- Una misma sustancia (p. ej., glutamato, 5-hidroxitriptamina, acetilcolina) puede actuar tanto a través de canales controlados por ligandos como de receptores acoplados a proteínas G y actuar tanto como neurotransmisor como neuromodulador.
- Muchos mediadores químicos, entre ellos el glutamato, el óxido nítrico y los metabolitos del ácido araquidónico, se sintetizan tanto en la glía como en las neuronas.
- Muchos otros mediadores (p. ej., citocinas, quimiocinas, factores de crecimiento, esteroides) controlan modificaciones encefálicas a largo plazo (p. ej., plasticidad sináptica, remodelado, etc.), al influir principalmente en la transcripción génica.

- Además de las 40 o más moléculas pequeñas o mediadores peptídicos, es evidente la importancia de los demás mediadores «no clásicos», como el óxido nítrico, los eicosanoides, los factores de crecimiento, etc.
- Se ha demostrado la notable diversidad molecular de los receptores y canales iónicos conocidos (v. capítulo 3).
- Los receptores y canales se expresan en distintos subtipos, con distribuciones características en las diferentes áreas encefálicas. En la mayoría de los casos, y principalmente mediante el estudio de animales transgénicos, solo estamos empezando a descubrir el significado de esta diversidad respecto a su función. La diversidad molecular de esas dianas abre la posibilidad de desarrollar fármacos con mayor selectividad de acción, que interaccionen, por ejemplo, con un solo subtipo de receptor $GABA_A$ sin afectar a los otros (v. capítulo 44). El potencial de estas nuevas estrategias para mejorar la farmacoterapia de enfermedades neurológicas y psiquiátricas es enorme, pero aún no se ha materializado.
- Estamos comenzando a conocer la fisiopatología de la neurodegeneración (v. capítulo 40) y avanzando en la clarificación de los mecanismos subyacentes a la dependencia de drogas (v. capítulo 49), que apuntan a nuevas estrategias terapéuticas para estos trastornos tan invalidantes. También está progresando la neurobiología de la epilepsia, de la esquizofrenia y de las enfermedades depresivas.
- La disfunción cognitiva en trastornos del SNC, como la esquizofrenia, la enfermedad depresiva y la drogadicción, es un objetivo posible del tratamiento farmacológico.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Como ya se ha destacado, los mecanismos moleculares y celulares subyacentes a la acción farmacológica en el SNC y la periferia tienen mucho en común. No obstante, llegar a conocer cómo afectan los fármacos a la función encefálica resulta problemático. Una dificultad es la complejidad de las interconexiones neuro-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

nales en el encéfalo –el diagrama del cableado–. La figura 37.2 ilustra de una manera esquemática el tipo de interconexiones que establece, por ejemplo, una neurona noradrenérgica en el *locus coeruleus* (v. capítulo 39), identificada como **neurona 1** en el diagrama y que libera el **neurotransmisor *a*** en sus terminaciones. La liberación de *a* influye sobre la **neurona 2** (que libera el **neurotransmisor *b***) y también en la propia neurona 1, mediante una retroalimentación directa y a través de un sistema indirecto que modula los impulsos presinápticos que llegan a la neurona 1. El patrón de descarga de la neurona 2 también actúa sobre el sistema, en parte a través de las conexiones interneuronales (**neurona 3,** que libera el **neurotransmisor *c***). Incluso a partir de un esquema tan claramente simplificado, está claro que los efectos del bloqueo o la potenciación de la liberación o las acciones de uno u otro de estos neurotransmisores sobre el sistema son difíciles de predecir y dependerán en gran medida de la potencia relativa de las distintas conexiones sinápticas excitadoras o inhibidoras y de la llegada de impulsos externos (*x* e *y* en el diagrama). A esta complejidad se añade la influencia de las células gliales antes mencionada.

Otra complicación importante es que cualquier perturbación del sistema inducida por un fármaco suele acarrear diversas respuestas secundarias y de adaptación. Es típico que el aumento de la liberación o la interferencia en la recaptación de un transmisor se compense con la inhibición de su síntesis, con una mayor expresión de su transportador o con una disminución de la expresión de su receptor. Estas modificaciones, que suponen una alteración de la expresión génica, suelen tardar cierto tiempo en producirse (horas, días o semanas) y no se manifiestan en experimentos farmacológicos agudos.

En la clínica, los efectos de los psicofármacos a menudo tardan semanas en desarrollarse, de modo que es posible que reflejen respuestas adaptativas y cambios en la percepción de aparición lenta, más que efectos farmacodinámicos inmediatos. Esto está bien documentado para antipsicóticos y antidepresivos (capítulos 46 y 47). El desarrollo de dependencia a opioides, benzodiacepinas y psicoestimulantes tiene un inicio igualmente gradual (capítulo 49). Por tanto, no solo es necesario tener en cuenta la interacción primaria del fármaco con su diana, sino también la respuesta secundaria del encéfalo a este efecto primario; a menudo, el beneficio clínico depende más de la respuesta secundaria que del efecto primario.

BARRERA HEMATOENCEFÁLICA

▼Otro factor importante en la farmacología del SNC es la barrera hematoencefálica (v. capítulo 8), que obliga a las moléculas a atravesar las células endoteliales de los vasos en lugar de pasar entre ellas. La inflamación es capaz de alterar la integridad de la barrera hematoencefálica, permitiendo el paso de fármacos, como la **penicilina,** que normalmente no la atraviesan. En general, solo las pequeñas moléculas apolares pueden difundir de forma pasiva a través de las membranas celulares. Algunos fármacos neuroactivos cruzan la barrera hematoencefálica de esta manera, pero muchos otros lo hacen gracias a transportadores, que facilitan su entrada en el encéfalo o la dificultan mediante el bombeo de la sustancia desde el interior de las células endoteliales de nuevo hacia el torrente sanguíneo. Entre los fármacos que utilizan esta vía de entrada figuran la **levodopa** (capítulo 40), el **valproato** (capítulo 45) y varios sedantes antagonistas de la histamina (capítulo 17). La expulsión activa de los fármacos del encéfalo se produce por medio de la glucoproteína P, un transportador de flujo de salida impulsado por ATP y por proteínas transportadoras afines (v. capítulo 8). Muchos antibacterianos y anticancerosos no llegan al encéfalo, mientras que algunos fármacos que actúan en el SNC, incluidos ciertos opioides, antidepresivos, antipsicóticos y antiepilépticos, son expulsados activamente del encéfalo (v. Linnet y Ejsing, 2008). La variabilidad individual en la actividad de los transportadores de expulsión es un factor importante que hay que tener en cuenta (capítulos 8 y 11).

CLASIFICACIÓN DE LOS PSICOFÁRMACOS

Los psicofármacos se definen como aquellos que influyen sobre el estado de ánimo y la conducta. Dado que estos «índices» de la función cerebral son difíciles de definir y medir, no existe una base constante sobre la que establecer la clasificación de estas sustancias. Por otro lado, hay una confusa miríada de términos que aluden a la estructura química (*benzodiacepinas, butirofenonas,* etc.), su diana bioquímica (*inhibidores de la monoaminooxidasa, inhibidores de la recaptación de la serotonina,* etc.), su efecto sobre la conducta *(alucinógenos, estimulantes psicomotores)* o su uso clínico (*antidepresivos, antipsicóticos, antiepilépticos,* etc.), junto a varias categorías de matiz indefinible *(antipsicóticos atípicos, fármacos noótropos)*. Véase la tabla 37.2.

Algunos fármacos no pueden clasificarse según este esquema, como sucede con el **litio** (v. capítulo 47), utilizado para tratar el trastorno maníaco-depresivo, y la **ketamina** (v. capítulo 41), clasificada como anestésico disociativo, pero que ejerce efectos psicotrópicos muy similares a los de la fenciclidina.

En la práctica, el uso de los fármacos en las enfermedades psiquiátricas suele abarcar más de una de las categorías terapéuticas específicas. Por ejemplo, es habitual utilizar antipsicóticos como «tranquilizantes» para controlar los casos de ansiedad o agitación importantes o para tratar la depresión bipolar (capítulo 47). Los antidepresivos se emplean con frecuencia

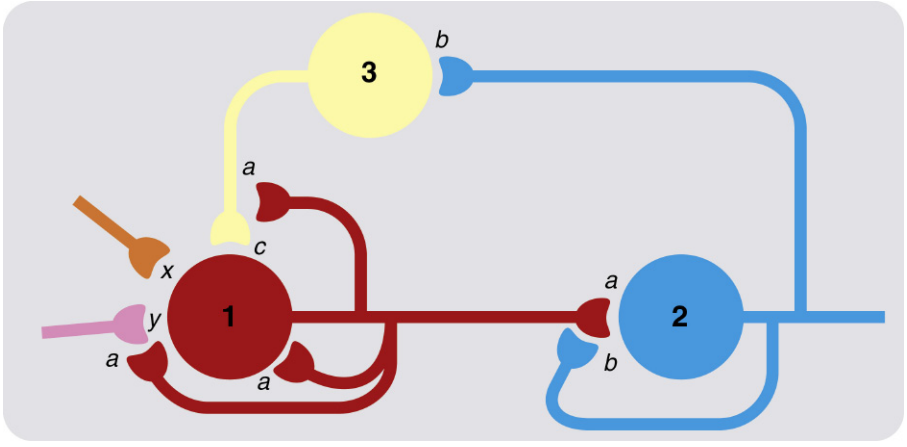


Fig. 37.2 Esquema simplificado de las interconexiones neuronales en el sistema nervioso central. Las neuronas 1, 2 y 3 se muestran liberando, respectivamente, los neurotransmisores *a*, *b* y *c*, que pueden ser excitadores o inhibidores. Las terminaciones de la neurona 1 acaban sobre la 2, pero también sobre la propia neurona 1 y sobre las terminaciones presinápticas de otras neuronas que establecen conexiones sinápticas con la neurona 1. La neurona 2 ejerce una retroalimentación sobre la neurona 1 a través de la interneurona 3. Los neurotransmisores (*x* e *y*) liberados por otras neuronas actúan sobre la neurona 1. Incluso en esta red sencilla, resulta difícil prever cuáles serán los efectos de la interferencia producida por un fármaco sobre los sistemas transmisores concretos.

Tabla 37.2 Clasificación general de los fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central

Clase	Definición	Ejemplos	Véase capítulo
Anestésicos generales	Fármacos utilizados para producir anestesia quirúrgica	Isoflurano, desflurano, propofol, etomidato	41
Analgésicos	Fármacos utilizados para el control clínico del dolor	Opioides Dolor neuropático: carbamacepina, gabapentina, amitriptilina, duloxetina	42
Ansiolíticos y sedantes	Fármacos usados para reducir la ansiedad y causar sueño	Benzodiacepinas (p. ej., diacepam, clordiacepóxido, fluracepam, clonacepam)	44
Antiepilépticos Sinónimo: anticonvulsivos	Fármacos empleados para disminuir las convulsiones	Carbamacepina, valproato, lamotrigina	45
Antipsicóticos Sinónimo: antiesquizofrénicos	Fármacos usados para aliviar los síntomas de los trastornos esquizofrénicos	Clozapina, haloperidol, risperidona	46
Antidepresivos	Fármacos utilizados para aliviar los síntomas de la depresión	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la monoaminooxidasa	47
Estimulantes psicomotores Sinónimo: psicoestimulantes	Fármacos que producen excitación y euforia	Anfetamina, cocaína, metilfenidato, cafeína	48
Psicomiméticos Sinónimo: alucinógenos	Fármacos que producen trastornos de la percepción (particularmente alucinaciones visuales) y de la conducta, siguiendo pautas que no pueden calificarse como efectos sedantes o estimulantes	Dietilamida del ácido lisérgico, mescalina, MDMA (éxtasis)	48
Potenciadores de la cognición Sinónimo: noótropos	Fármacos que mejoran la memoria y el rendimiento cognitivo	Inhibidores de la acetilcolinesterasa, donepecilo, galantamina, rivastigmina	40
		Antagonistas de los receptores de NMDA, memantina Otros: piracetam, modafinilo	38

Acción farmacológica en el sistema nervioso central

- Los tipos básicos de dianas farmacológicas (canales iónicos, receptores, enzimas y proteínas de transporte) descritos en el capítulo 3 son iguales en el SNC que en cualquier otra localización.
- Casi todas estas dianas se expresan en muchas isoformas moleculares distintas que determinan diferencias sutiles en su función y farmacología.
- Muchos de los fármacos neuroactivos actualmente disponibles son relativamente inespecíficos y actúan sobre varias dianas distintas, de las que las más importantes son los receptores, los canales iónicos y las proteínas transportadoras.
- La relación entre el perfil farmacológico y el efecto terapéutico de los fármacos neuroactivos es a menudo poco clara.
- Las respuestas secundarias, de desarrollo lento, a la interacción primaria del fármaco con su diana suelen ser importantes (p. ej., la demora en el comienzo de la acción de los antidepresivos, la tolerancia y dependencia de los opioides).

para tratar la ansiedad (capítulo 44) y el dolor neuropático (capítulo 42) y algunos psicoestimulantes son eficaces de forma demostrada en los niños hiperactivos (capítulo 48). Aquí se mantendrán las categorías farmacológicas convencionales, pero hay que insistir en que estas distinciones suelen pasarse por alto en la práctica clínica.

BIBLIOGRAFÍA Y LECTURAS RECOMENDADAS

Iversen, L.L., Iversen, S.D., Bloom, F.E., Roth, R.H., 2009. Introduction to Neuropsychopharmacology. Oxford University Press, New York. (*Excellent and readable account focusing on basic rather than clinical aspects*)

Kandel, E., Schwartz, J.H., Jessell, T.M., 2013. Principles of Neural Science, fifth ed. Elsevier, New York. (*Excellent and detailed standard text on neurobiology – little emphasis on pharmacology*)

Linnet, K., Ejsing, T.B., 2008. A review on the impact of P-glycoprotein on the penetration of drugs into the brain. Focus on psychotropic drugs. Eur. Neuropsychopharmacol. 18, 157-169. (*Review of how P-glycoprotein can limit the brain concentration of antidepressant and antipsychotic drugs*)

Matsas, R., Tsacopolous, M., 2013. The functional roles of glial cells in health and disease: dialogue between glia and neurons. Adv. Exp. Biol. Med., 468. (*This volume contains a number of chapters on the emerging view of glial cell function*)

Nestler, E.J., Hyman, S.E., Malenka, R.C., 2008. Molecular neuropharmacology, second ed. McGraw-Hill, New York. (*Good textbook*)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

38 Aminoácidos transmisores

RESUMEN

En este capítulo se estudian los principales transmisores del sistema nervioso central (SNC), en concreto, el transmisor excitador, glutamato, y los transmisores inhibidores GABA y glicina. Se trata de un campo en el que se ha generado un importante interés científico en estos últimos años. El descubrimiento de algunas de las complejidades de los mecanismos de transmisión de señales y de los receptores de los aminoácidos ha aclarado de forma notable su importancia en la función cerebral y su posible implicación en las enfermedades del SNC. Se han desarrollado fármacos que actúan en receptores y transportadores específicos, pero la transferencia de este conocimiento para obtener fármacos con uso terapéutico apenas está comenzando a producirse. Aquí se presentan los principios farmacológicos e incluyen referencias para los lectores que deseen profundizar en el tema.

AMINOÁCIDOS EXCITADORES

AMINOÁCIDOS EXCITADORES COMO TRANSMISORES EN EL SNC

El **L-glutamato** es el principal neurotransmisor excitador del sistema nervioso central (SNC), en el que se distribuye de manera ubicua. El **aspartato** tiene una función similar en algunas regiones encefálicas, como sucede posiblemente con el **homocisteato,** aunque este aspecto es más controvertido.

▼El conocimiento de la importancia del glutamato se obtuvo paulatinamente (v. Watkins y Jane, 2006). En los años cincuenta los estudios del sistema nervioso periférico habían revelado las funciones de transmisión de la acetilcolina y las catecolaminas y, dado que en el encéfalo también existían estas sustancias, no parecía haber motivos para seguir buscando. En ese mismo decenio se descubrieron tanto la presencia de **ácido γ-aminobutírico** (GABA; v. más adelante) en el encéfalo como su potente efecto inhibidor sobre las neuronas, lo que llevó a postular su función como transmisor. Al mismo tiempo, los trabajos del grupo de Curtis en Canberra demostraron que el glutamato y otros aminoácidos de carácter ácido ejercían un potente efecto excitador, aunque parecía inconcebible que estos metabolitos corrientes pudieran ser verdaderos transmisores. Durante los años sesenta, incluso los propios descubridores pensaban que el GABA y los aminoácidos excitadores (AAE) eran meras curiosidades farmacológicas. En los setenta se comprobó que el más humilde de los aminoácidos, la glicina, era un transmisor inhibidor en la médula espinal, desterrándose así la idea de que los transmisores tenían que ser moléculas exóticas, demasiado bellas para cualquier función que no fuera sumergirse en los brazos de un receptor. Una vez aceptada la glicina, el resto fue rápido. Un avance fundamental fue el hallazgo, basado en los trabajos de Watkins en Bristol, de los antagonistas de los AAE, que permitió establecer de manera inequívoca el papel fisiológico del glutamato y confirmar la heterogeneidad de los receptores de AAE.

Hacer justicia a la inmensidad de los descubrimientos en este campo durante los últimos 25 años queda fuera del alcance de este libro; encontrará más detalles en Traynelis et al. (2010) y Nicoletti et al. (2011). En este capítulo nos centramos en los aspectos farmacológicos. Respecto a la generación de nuevos fármacos, comenzaron a desarrollarse muchos compuestos prometedores que interaccionan con AAE para tratar un gran grupo de trastornos neurológicos y psiquiátricos, pero han fracasado por falta de eficacia o por sus efectos adversos, y solo unos pocos[1] han completado el recorrido hasta el uso clínico. Este campo aún no ha tenido un impacto fundamental en la terapéutica. El problema principal ha sido que la neurotransmisión mediada por AAE es ubicua en el encéfalo, de modo que los fármacos agonistas y antagonistas ejercen sus efectos en múltiples lugares, dando lugar no solo a acciones terapéuticamente útiles, sino también a otros efectos indeseables y nocivos.

METABOLISMO Y LIBERACIÓN DE LOS AMINOÁCIDOS EXCITADORES

La distribución del glutamato en el SNC es bastante uniforme y su concentración en él es mucho mayor que en los demás tejidos. Desempeña una importante función metabólica, en la que las reservas metabólicas y de neurotransmisores están vinculadas a las enzimas transaminasas que catalizan la interconversión de glutamato y α-oxoglutarato (fig. 38.1). En el SNC, el glutamato se sintetiza sobre todo a partir de la glucosa, a través del ciclo de Krebs, o de la glutamina sintetizada por las células gliales y captada por las neuronas. La proporción procedente de la periferia es muy escasa. La interconexión entre las vías de la síntesis de los AAE y los aminoácidos inhibidores (GABA y glicina), que se muestra en la figura 38.1, dificulta la aplicación de las manipulaciones experimentales en la síntesis de los transmisores al estudio de la función de cada uno de los aminoácidos, ya que la alteración de cualquiera de los pasos afecta por igual a los mediadores excitadores e inhibidores.

Al igual que otros neurotransmisores rápidos, el glutamato se almacena en vesículas sinápticas y se libera a través de una exocitosis dependiente de Ca^{2+}; su captación por las neuronas y otras células y su almacenamiento en las vesículas sinápticas dependen de proteínas de transporte específicas (v. capítulo 12). El glutamato liberado es captado por terminaciones nerviosas y astrocitos próximos (fig. 38.2) mediante transportadores dependientes de $Na^+/H^+/K^+$ (compárese con los transportadores de monoaminas; capítulos 12 y 14), y transportado a vesículas sinápticas mediante un transportador diferente, dependiente del gradiente de protones de la membrana vesicular. Varios transportadores de AAE han sido clonados y caracterizados con detalle (v. Beart y O'Shea, 2007). En determinadas circunstancias (p. ej., despolarización con aumento de la $[K^+]$ extracelular), este transporte de glutamato opera en sentido inverso y se transforma en una fuente de liberación de glutamato, un proceso que puede ocurrir en cuadros patológicos, como la isquemia cerebral (v. capítulo 40). El glutamato captado por los astrocitos se convierte en glutamina y se recicla a través de transportadores que lo devuelven a las neuronas, donde se convierte de nuevo en glutamato (v. fig. 38.2). La glutamina, que no posee la actividad farmacológica del glutamato, actúa, por tanto, como una reserva de transmisor inactivo sometida al control regulador de los astrocitos, que funcionan como «recogepelotas», devolviendo

[1]El **perampanel,** un antagonista no competitivo de los receptores de AMPA, ha sido aprobado recientemente para el tratamiento de la epilepsia (capítulo 45). La **memantina,** un antagonista del *N*-metil-D-aspartato (NMDA) autorizado para el tratamiento de casos moderados o graves de enfermedad de Alzheimer (capítulo 40), suscitó interés durante un tiempo, al igual que el anestésico disociativo **ketamina,** un bloqueante de los canales de NMDA (capítulo 41).

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

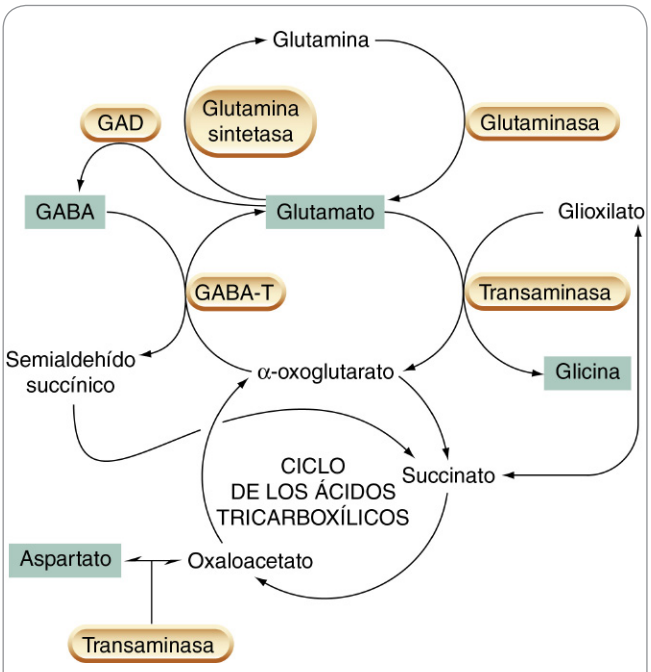


Fig. 38.1 Metabolismo de los aminoácidos transmisores en el encéfalo. Las sustancias transmisoras se presentan en los cuadros verdes. GABA, ácido γ-aminobutírico; GABA-T, GABA transaminasa; GAD, descarboxilasa del ácido glutámico.

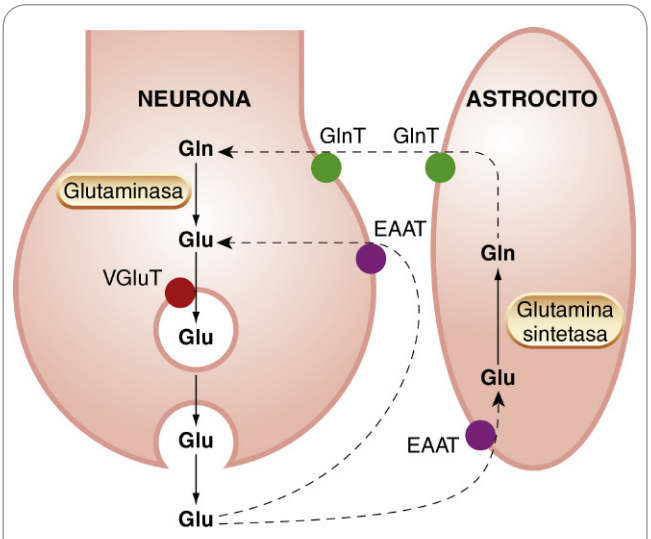


Fig. 38.2 Transporte de glutamato (Glu) y glutamina (Gln) por las neuronas y los astrocitos. El glutamato liberado es captado en parte por las neuronas y en parte por los astrocitos, que lo convierten en glutamina. EAAT, transportador de aminoácidos excitadores. GlnT, transportador de glutamina; VGluT, transportador vesicular de glutamato.

la munición a las neuronas bajo una forma inocua con el fin de que estas se rearmen.

Podría ser útil desarrollar activadores e inhibidores de la captación de glutamato (v. Bunch et al., 2009) para el tratamiento de trastornos del SNC en los que la concentración extracelular de glutamato quizás sea anómala, como la neurodegeneración (v. capítulo 40), la esquizofrenia (v. capítulo 46) y la depresión (v. capítulo 47). A diferencia de lo que sucede con la síntesis y el transporte de monoaminas (capítulos 14 y 39), conocemos pocos fármacos (y ninguno de uso clínico) que interfieran específicamente en el metabolismo del glutamato.

GLUTAMATO

SUBTIPOS DE RECEPTORES DE GLUTAMATO

El glutamato y otros aminoácidos excitadores afines activan tanto los receptores ionótropos (canales de cationes controlados por ligandos) como los metabótropos (acoplados a proteínas G) (v. capítulo 3 para una descripción general de los receptores ionótropos y metabótropos).

RECEPTORES IONÓTROPOS DE GLUTAMATO

Sobre la base de estudios desarrollados con agonistas y antagonistas selectivos (fig. 38.3), se han diferenciado tres subtipos principales de receptores ionótropos de glutamato: receptores de **NMDA, AMPA** y **cainato,**[2] nombrados originalmente en función de sus agonistas específicos (tabla 38.1). Estos canales controlados por ligandos pueden consistir en ensamblajes homoméricos o heteroméricos de cuatro subunidades, cada uno con una estructura de «lazo formador de poro», representada en la figura 3.18 (capítulo 3). Se distinguen hasta 16 subunidades diferentes del receptor y su nomenclatura ha sido hasta hace poco una fuente de confusión.[3] En esta breve y sucinta descripción general utilizaremos la terminología recomendada por la International Union of Basic and Clinical Pharmacology (IUPHAR), ya que simplifica la cuestión de modo considerable, aunque conviene estar atentos a la posible confusión cuando se manejen documentos más antiguos. Los receptores de NMDA están ensamblados a partir de siete tipos de subunidades (GluN1, GluN2A, GluN2B, GluN2C, GluN2D, GluN3A y GluN3B). Las subunidades que constituyen los receptores de AMPA (GluA1-4)[4] y los receptores de cainato (GluK1-5) están estrechamente relacionadas con las subunidades GluN, aunque también se diferencian de ellas. Los receptores que conforman las distintas subunidades pueden mostrar características farmacológicas y fisiológicas diferenciadas. Así, por ejemplo, los receptores de AMPA que carecen de la subunidad GluA2 presentan una permeabilidad al calcio muy superior a la de los otros receptores, hecho que tiene importantes consecuencias desde el punto de vista funcional (v. capítulo 4).

Los receptores de AMPA y, en determinadas áreas del encéfalo, los de cainato median la transmisión sináptica excitadora rápida en el SNC, función absolutamente esencial para el funcionamiento cerebral. Los receptores de NMDA (que a menudo coexisten con los de AMPA) aportan un componente lento al potencial sináptico excitador (fig. 38.4B), cuya magnitud varía en las distintas vías. Los receptores de cainato y NMDA también se expresan en las terminaciones nerviosas, donde pueden incrementar o disminuir la liberación de transmisores

[2]En el pasado, los receptores de AMPA y cainato fueron considerados unitariamente como receptores de AMPA/cainato o receptores no NMDA. Sin embargo, en la actualidad se ha constatado que presentan composiciones de subunidades diferenciadas y que no han de agruparse juntos.

[3]Un comité internacional ha intentado poner orden en este terreno aunque, a pesar de la lógica de sus recomendaciones, aún está por ver en qué medida serán aceptadas (v. Collingridge et al., 2009, y www.guidetopharmacology.org). Los científicos son muchas veces demasiado fieles a sus hábitos.

[4]Las subunidades de los receptores de AMPA están también sujetas a otros tipos de variaciones, por ejemplo a corte y empalme *(splicing)* alternativo, dando lugar a la singular distinción de variantes denominadas *flip* y *flop,* o a la edición de ARN para un único aminoácido, fenómenos ambos que introducen una mayor diversidad funcional en esta ya de por sí diversificada familia.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

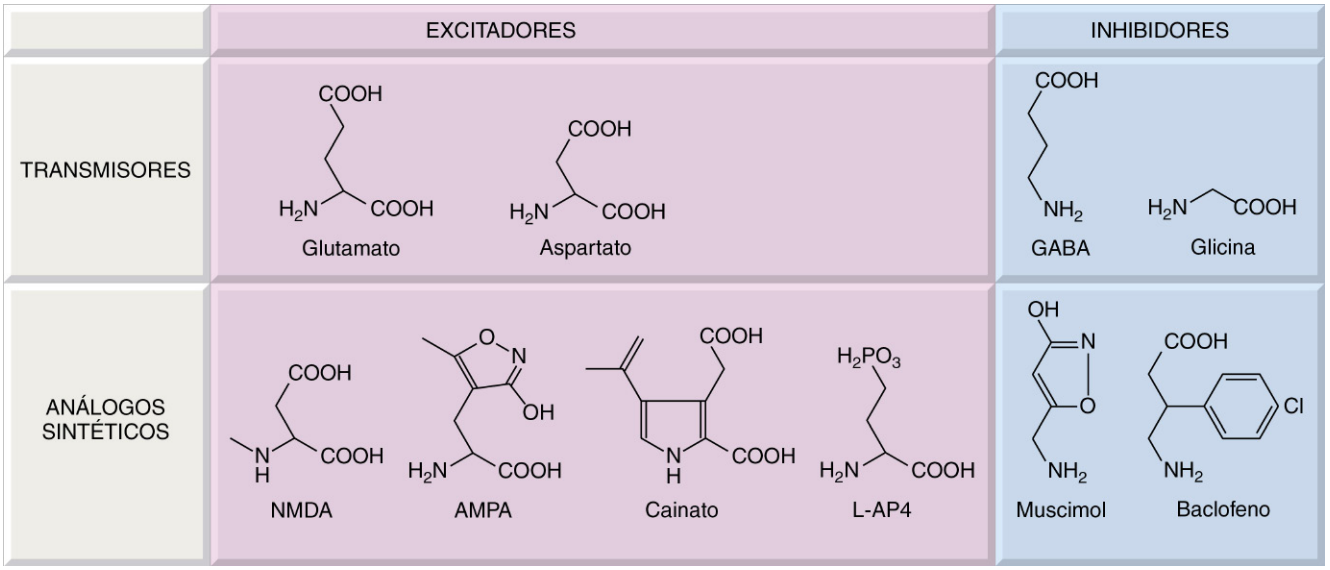


Fig. 38.3 Estructuras de los agonistas que actúan sobre los receptores de glutamato, GABA y glicina. La especificidad de estos compuestos por los receptores se presenta en las tablas 38.1 y 38.2. AMPA, ácido *(S)*-α-amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-propiónico; L-AP4, ácido L-2-amino-4-fosfonopentanoico; NMDA, *N*-metil-D-aspartato.

Tabla 38.1 Propiedades de los receptores ionótropos de glutamato

	NMDA		AMPA	Cainato
Composición de subunidades	Tetrámeros formados por subunidades GluN1-3		Tetrámeros formados por subunidades GluA1-4 (variantes por corte y empalme alternativo y edición del ARN)	Tetrámeros formados por subunidades GluK1-5
	Sitio receptor	***Sitio modulador (glicina)***		
Agonistas endógenos	Glutamato Aspartato	Glicina D-serina	Glutamato	Glutamato
Otros agonistas[a]	NMDA	Cicloserina	AMPA Quiscualato	Cainato Domoato[b]
Antagonistas[a]	AP-5, CPP	Ácido 7-cloro-quinurénico HA-966	NBQX	NBQX ACET
Otros moduladores	Poliaminas (p. ej., espermina, espermidina) Mg^{2+}, Zn^{2+}		Ciclotiacida Perampanel Piracetam CX-516	–
Bloqueantes del canal	Dizocilpina (MK801) Fenciclidina Ketamina Remacemida Memantina Mg^{2+}		–	–
Mecanismos efectores	Canal de cationes controlado por ligando (cinética lenta, elevada permeabilidad a Ca^{2+})		Canal de cationes controlado por ligando (cinética rápida, los canales con subunidades Glu2A muestran escasa permeabilidad al Ca^{2+})	Canal de cationes controlado por ligando (cinética rápida, baja permeabilidad al Ca^{2+})
Localización	Postsináptica (en ocasiones presináptica; también glial) Distribución amplia		Postsináptica (también glial) Distribución amplia	Pre- y postsináptica Distribución limitada
Función	ppse lentos Plasticidad sináptica (potenciación a largo plazo, depresión a largo plazo) Excitotoxicidad		ppse rápidos	ppse rápidos Inhibición presináptica Distribución limitada

[a]Las estructuras de compuestos experimentales pueden hallarse en Brauner-Osborne et al., 2002.
[b]Una neurotoxina de los mejillones (v. capítulo 40).
ACET, *-(S)-*1-(2-amino-2-carboxietil)-3-(2-carboxi-5-feniltiofeno-3-il-metil)-5-metilpirimidina-2,4-diona; AP-5, ácido 2-amino-5-fosfonopentanoico; CPP, ácido 3-(2-carboxipiracina-4-il)-propil-1-fosfónico; CX-516, 1-(quinoxalina-6-ilcarbonil)-piperidina; NBQX, 2,3-dihidro-6-nitro-7-sulfamoil-benzoquinoxalina; ppse, potencial postsináptico excitador. (Otras estructuras se muestran en la figura 38.3.)

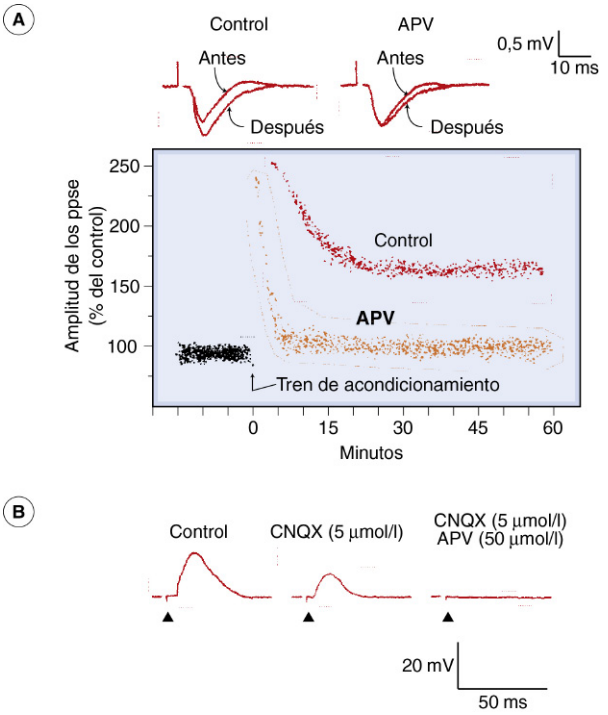


Fig. 38.4 Efectos de los antagonistas del receptor de aminoácidos excitadores sobre la transmisión sináptica. [**A**] El AP5 (antagonista del NMDA) impide la potenciación a largo plazo (PLP) en el hipocampo de la rata sin afectar al potencial postsináptico excitador (ppse). Los registros superiores muestran los ppse rápidos extracelulares (deflexión descendente) antes y 50 min después de aplicar un tren de estímulos condicionantes (100 Hz durante 2 s). El aumento de la amplitud del ppse confirma la existencia de PLP en la preparación de control. En presencia de AP5 (50 µmol/l), los ppse normales no se modifican, pero no ocurre PLP. El trazado inferior muestra una amplitud del ppse en función del tiempo. Los estímulos de acondicionamiento inducen un aumento de la amplitud de los ppse de corta duración, que siguen produciéndose en presencia de AP5, aunque se haya perdido el efecto de larga duración. [**B**] Bloqueo de los componentes rápido y lento de los ppse por CNQX (6-ciano-7-nitroquinoxalina-2,3-diona; antagonista del receptor de AMPA) y AP5 (antagonista del receptor de NMDA). La CNQX (5 µmol/l) bloquea en parte los ppse registrados en la neurona del hipocampo con un electrodo intracelular (deflexión positiva) dejando intacto el componente lento, que sí se bloquea por la acción del AP5 (50 µmol/l). *([A], tomado de Malinow R, Madison D, Tsien R W 1988 Nature 335, 821; [B], tomado de Andreasen M, Lambert J D, Jensen M S 1989 J Physiol 414, 317-336.)*

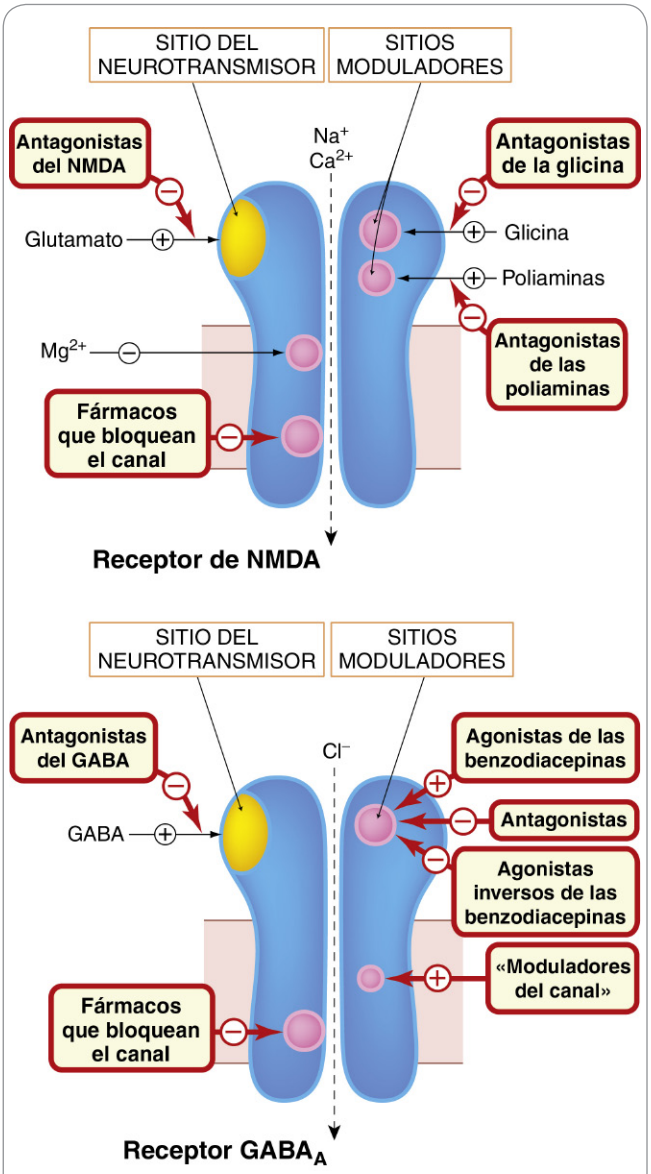


Fig. 38.5 Localizaciones principales de la acción de los fármacos sobre los receptores de NMDA y $GABA_A$. Ambos receptores son canales iónicos multiméricos controlados por ligandos. Los fármacos pueden actuar como agonistas o antagonistas en el sitio al que se une el neurotransmisor o en sitios moduladores del receptor. También pueden actuar bloqueando el canal iónico u otros sitios específicos. En el caso del receptor $GABA_A$, no se conoce el mecanismo por el que los «moduladores del canal» (p. ej., etanol, anestésicos, neuroesteroides) facilitan la apertura del canal; podrían afectar tanto a la unión del ligando como a sitios en el canal. La posición de los distintos sitios de unión que se muestran en la figura es, en gran parte, imaginaria, si bien el estudio de los receptores mutados comienza a revelar donde están realmente. En las tablas 38.1 y 38.3 se exponen ejemplos de las distintas clases de fármacos.

(v. Corlew et al., 2008; Jane et al., 2009).[5] Los receptores de AMPA están presentes tanto en los astrocitos como en las neuronas, desempeñando en estas células un importante papel en la comunicación cerebral.

Los estudios de unión muestran que los receptores ionótropos de glutamato son los más abundantes en la corteza, los ganglios basales y las vías sensitivas. Los receptores de NMDA y AMPA están generalmente colocalizados, en tanto que los de cainato presentan una distribución mucho más restringida. La expresión de los múltiples subtipos de receptores distintos en el encéfalo también registra diferencias regionales, aunque apenas se está empezando a conocer la significación de esta extrema complejidad organizativa.

Características especiales de los receptores de NMDA

Los receptores de NMDA y sus canales asociados se han estudiado con mayor detalle que los demás y se ha constatado que poseen propiedades farmacológicas especiales, reflejadas en la figura 38.5, que se supone intervienen en distintos mecanismos fisiopatológicos.

[5]En el SNC, los canales iónicos presinápticos controlados por ligandos, como los receptores de cainato y NMDA, así como los receptores nicotínicos y los P2X (v. capítulo 39) controlan la liberación de neurotransmisores. En Khahk y Henderson (2000) puede consultarse una explicación de la forma en la que dicho control puede ser facilitador o inhibidor.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

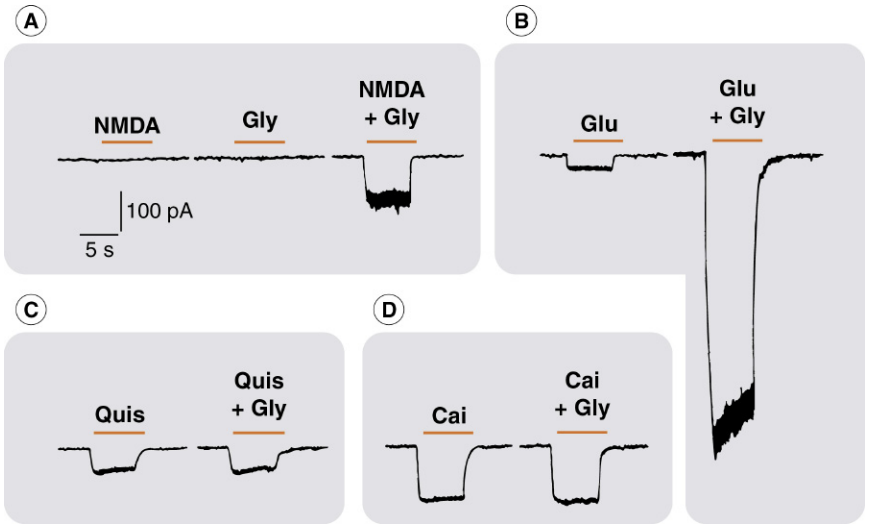


Fig. 38.6 Facilitación de la respuesta del NMDA por la glicina. Registros de neuronas del cerebro de ratón en cultivo (técnica de *patch-clamp* con célula completa). Las deflexiones descendentes representan corrientes de entrada a través de canales iónicos activados por los aminoácidos excitadores. [**A**] El efecto del NMDA (10 μmol/l) o la glicina (1 μmol/l) aplicados por separado es escaso, pero juntos provocan una respuesta. [**B**] La respuesta al glutamato (Glu, 10 μmol/l) se potencia mucho al añadir glicina (Gly, 1 μmol/l). [**C**] y [**D**] La glicina no modifica las respuestas de los receptores de AMPA y cainato al quiscualato (Quis) y al cainato (Cai). *(Tomado de Johnson JW, Ascher P 1987 Glycine potentiates the NMDA response in cultured mouse brain neurons. Nature 325, 529-531.)*

- Son muy permeables al Ca^{2+} y a otros cationes, por lo que su activación favorece de manera muy eficaz la entrada de Ca^{2+}.
- Son fáciles de bloquear con Mg^{2+} y este bloqueo muestra una notable dependencia del voltaje. Aparece con concentraciones fisiológicas de Mg^{2+} cuando la célula está en reposo o hiperpolarizada, pero desaparece cuando la célula se despolariza.
- La activación de los receptores de NMDA requiere la presencia tanto de glicina como de glutamato (fig. 38.6). La glicina se une en un sitio distinto al del glutamato, es decir, la glicina es un modulador alostérico (v. capítulo 2), y los dos sitios deben estar ocupados para que el canal se abra. Este descubrimiento de Johnson y Ascher produjo una cierta conmoción, ya que hasta ese momento se consideraba a la glicina un transmisor inhibidor (v. más adelante), de modo que el hallazgo de esta facilitación de la excitación iba en contra de la doctrina entonces establecida. La concentración necesaria de glicina depende de la composición de subunidades del receptor de NMDA: en algunos subtipos de receptores de NMDA la variación fisiológica de la concentración de glicina puede servir como un mecanismo regulador, mientras que otros están completamente activados con cualquier concentración fisiológica de glicina. Los antagonistas competitivos en el sitio de la glicina (v. tabla 38.1) inhiben de manera indirecta la acción del glutamato. Se ha observado que la **D-serina,** de forma en cierto modo sorprendente,[6] activa el receptor de NMDA ocupando el sitio de la glicina y es liberada por los astrocitos.
- Algunas poliaminas endógenas (p. ej., **espermina, espermidina**) actúan en un sitio alostérico distinto del de la glicina, facilitando la apertura de canal. Los fármacos experimentales **ifenprodilo** y **eliprodilo** bloquean su acción.
- Recientemente se han identificado otros sitios alostéricos en el receptor de NMDA, y se han descubierto moduladores alostéricos positivos y negativos con nuevos perfiles de selectividad para la subunidad GluN2 (Monaghan et al., 2012).
- Ciertos anestésicos y psicotomiméticos bien conocidos, como la **ketamina** (capítulo 41) y la **fenciclidina** (capítulo 48), son bloqueantes selectivos de canales operados por NMDA. El compuesto experimental **dizocilpina** comparte esta propiedad.

RECEPTORES METABÓTROPOS DE GLUTAMATO

Existen ocho receptores de glutamato metabótropos diferentes ($mGlu_{1-8}$) que resultan inusuales, en tanto que no muestran homología de secuencia con otros receptores acoplados a proteínas G (Ferraguti y Shigemoto, 2006). Funcionan como homo- y heterodímeros[7] (v. capítulo 3) cruzados por un puente disulfuro a través del dominio extracelular de cada proteína (v. Goudet et al., 2009). Son integrantes de la clase C de receptores acoplados a proteínas G y presentan un gran dominio N-terminal extracelular, que forma una estructura (similar a la de la planta carnívora venus atrapamoscas) a la que se une el glutamato. Pueden dividirse en tres grupos en función de su homología de secuencia, de su acoplamiento a proteínas G y de su farmacología (tabla 38.2). Se han publicado datos sobre variantes de receptores debidas a corte y empalme alternativo.

Los receptores de mGlu están ampliamente distribuidos en el SNC (v. Ferraguti y Shigemoto, 2006), tanto en las neuronas, en las que regulan la excitabilidad celular y la transmisión sináptica, como en las células gliales. Los receptores de mGlu del grupo neuronal 1 se localizan postsinápticamente y son, en gran medida, excitadores. Incrementando la $[Ca^{2+}]$ modifican las respuestas de los receptores de glutamato ionótropos (fig. 38.7). Los receptores de mGlu de los grupos 2 y 3 son mayoritariamente presinápticos y su activación tiende a reducir la transmisión sináptica y la excitabilidad neuronal. Pueden ser autorreceptores, implicados en la reducción de la liberación

[6]Sorprendente porque es el enantiómero «erróneo» en los aminoácidos de los organismos superiores. En cualquier caso, los vertebrados tienen enzimas específicas y transportadores para este D-aminoácido, que es abundante en el encéfalo.

[7]Se ha apuntado que los receptores mGlu podrían formar heterodímeros con receptores distintos, como el $5\text{-}HT_{2A}$ (Gonzalez-Maeso et al., 2008).

Tabla 38.2 Receptores metabótropos de glutamato

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
Miembros	$mGlu_1$, $mGlu_5$	$mGlu_2$, $mGlu_3$	$mGlu_4$, $mGlu_6$,[a] $mGlu_7$, $mGlu_8$
Proteínas G acopladas	G_q	G_i/G_o	G_i/G_o
Agonista	DHPG CHPG[b]	LY354740	L-AP4 (S)-3,4-DCPG[c]
Antagonista	LY367385[d] S-4-CPG	LY341495	CPPG
Localización neuronal	Somatodendrítica	Somatodendrítica y terminaciones nerviosas	Terminaciones nerviosas

[a]$mGlu_6$ solo se encuentra en la retina.
[b]$mGlu_5$ selectivo.
[c]$mGlu_8$ selectivo.
[d]$mGlu_1$ selectivo.
CHPG, (RS)-2-cloro-5-hidroxifenilglicina; CPPG, (RS)-α-ciclopropil-4-fosfonofenilglicina; DHPG, 3,5-dihidroxifenilglicina; L-AP4, 2-amino-4-fosfonobutirato; (S)-3,4-DCPFG, (S)-3,4-dicarboxifenilglicina; S-4-CPG, (S)-4-carboxi-3-fenilglicina.

de glutamato, o heterorreceptores, por ejemplo cuando están presentes en las terminaciones que contienen GABA.

PLASTICIDAD SINÁPTICA Y POTENCIACIÓN A LARGO PLAZO

▼En general, parece que los receptores de NMDA y mGlu desempeñan un papel especial en los cambios adaptativos y patológicos a largo plazo en el encéfalo y resultan de particular interés como potenciales dianas farmacológicas. Por otra parte, los receptores de AMPA son, principalmente, responsables de la transmisión excitadora rápida. También están implicados en la plasticidad sináptica.

Dos aspectos de la función de los receptores de glutamato son de especial importancia fisiopatológica: la *plasticidad sináptica,* aquí analizada, y la *excitotoxicidad,* tratada en el capítulo 40.

Plasticidad sináptica es un término general empleado para describir los cambios a largo plazo en la conectividad y la eficacia de las sinapsis, incluso después de alteraciones fisiológicas de la actividad neuronal (como las registradas en el aprendizaje o la memoria) o derivadas de trastornos patológicos (como en el caso de la epilepsia, el dolor crónico o la drogodependencia). La plasticidad sináptica es un fenómeno subyacente a buena parte de lo que denominamos «función cerebral». No es necesario decir que no hay un único mecanismo responsable de la misma. No obstante, un componente significativo y extensamente estudiado de la misma es la *potenciación a largo plazo* (PLP), fenómeno en el que los receptores de AMPA y NMDA desempeñan un papel destacado.

La potenciación a largo plazo (PLP; v. Bear et al., 2006; Bliss y Cooke, 2011) consiste en un reforzamiento prolongado de la transmisión sináptica (de horas *in vitro,* de días o semanas *in vivo*), que tiene lugar en varias sinapsis del SNC tras un episodio breve (condicionante) de estimulación presináptica de alta frecuencia. Su contrapartida es la *depresión a largo plazo* (DLP), que se produce en algunas sinapsis como consecuencia de un tren más prolongado de estímulos de baja frecuencia (v. Massey y Bashir, 2007; Bliss y Cooke, 2011). Estos fenómenos se han estudiado en diversas sinapsis del SNC, sobre todo en el hipocampo, que desarrolla una función importante en el aprendizaje y la memoria (v. fig. 38.4). Se ha argumentado que el «aprendizaje», en términos sinápticos, puede producirse cuando la fuerza sináptica se ve potenciada tras la actividad simultánea en las neuronas presinápticas y postsinápticas. La PLP presenta tales características. No se produce cuando la actividad presináptica no consigue excitar la neurona postsináptica, o cuando esta última es activada independientemente, por ejemplo por una estimulación presináptica diferente. El mecanismo implicado tanto en la PLP como en la DLP es, en cierta medida, distinto en las diferentes sinapsis del encéfalo (v. Bear et. al., 2006). Aquí expondremos solamente una breve revisión general de los fenómenos implicados en este proceso. El inicio de la PLP puede afectar a componentes tanto presinápticos como postsinápticos y es el resultado del reforzamiento de la activación de los receptores de AMPA postsinápticos en las sinapsis de AAE y, probablemente, del incremento de la liberación de glutamato (aunque existen controversias con respecto a si el aumento en la liberación de transmisores se produce o no en la PLP; v. Kullman, 2012). La respuesta de los receptores postsinápticos de AMPA al glutamato se ve incrementada como consecuencia de la fosforilación de las subunidades de los receptores de AMPA por acción de cinasas como la proteína cinasa dependiente de Ca^{2+}/calmodulina (CaMKII) y la proteína cinasa C (PKC). Ello aumenta la conductancia, al igual que la expresión y el tráfico de receptores de AMPA a los lugares sinápticos. Por otra parte, la DLP se debe a la escasa entrada de Ca^{2+} en la célula a través de los receptores de AMPA (los receptores de NMDA se mantienen bloqueados por el Mg^{2+}), activándose las fosfatasas que disminuyen la fosforilación de los receptores de AMPA y favorecen la internalización del receptor de AMPA.

La PLP se reduce con fármacos que bloquean la síntesis o los efectos del óxido nítrico o el ácido araquidónico. Estos mediadores (v. capítulos 17 y 20) pueden actuar como mensajeros retrógrados, por medio de los cuales los episodios en la célula postsináptica influyen en ocasiones en la terminación nerviosa presináptica. Los cannabinoides endógenos liberados por la célula postsináptica quizás actúen también como mensajeros retrógrados potenciando la liberación de glutamato (v. capítulos 19 y 39).

Dos propiedades especiales del receptor de NMDA subyacen a su implicación en la PLP. Tales son el bloqueo de los canales dependientes del voltaje por parte del Mg^{2+} y su elevada permeabilidad al Ca^{2+}. Con potenciales de membrana normales, el canal de NMDA está bloqueado por el Mg^{2+}. Sin embargo, una despolarización postsináptica sostenida, inducida por la acción repetida sobre los receptores de AMPA, elimina el bloqueo del Mg^{2+}, de modo que la activación de los receptores de NMDA permite que el Ca^{2+} entre en la célula. La activación de los receptores de mGlu del grupo 1 también contribuye al incremento de la $[Ca^{2+}]_i$. La elevación de la $[Ca^{2+}]_i$ en la célula postsináptica activa las proteína cinasas, las fosfolipasas y la óxido nítrico sintasa, que actúan conjuntamente con otros procesos celulares (a través de mecanismos que aún no se conocen con exactitud) para facilitar la transmisión por medio de los receptores de AMPA. Inicialmente, durante la fase de inducción de la PLP, la fosforilación de los receptores de AMPA incrementa su sensibilidad al glutamato. Posteriormente, durante la fase de mantenimiento, son reclutados más receptores de AMPA en la membrana de las espinas dendríticas postsinápticas, como consecuencia de la alteración del tráfico de receptores. Aún más tarde, se activan otros mediadores y vías de señalización dando lugar a cambios estructurales y a un incremento permanente en el número de conexiones sinápticas.

Esta descripción general de la PLP pretende ofrecer al lector no iniciado una visión de conjunto del proceso. Existen sutiles diferencias en sus formas y en los mecanismos implicados en las diferentes sinapsis del SNC. Poco a poco, se van conociendo las pautas según las cuales la PLP, a estos diferentes niveles, se relaciona con las diversas formas de memoria (v. Bear et al., 2006; Kessels y Malinow, 2009). En definitiva, hay esperanza de que los fármacos capaces de reforzar la PLP puedan mejorar el aprendizaje y la memoria.

FÁRMACOS QUE ACTÚAN SOBRE LOS RECEPTORES DE GLUTAMATO

ANTAGONISTAS Y MODULADORES NEGATIVOS

Antagonistas de los receptores ionótropos de glutamato

Los tipos más importantes (con ejemplos de antagonistas) de receptores ionótropos de glutamato se muestran en la tabla 38.1. Los antagonistas son selectivos para los principales tipos de receptores, pero, en general, no para subtipos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

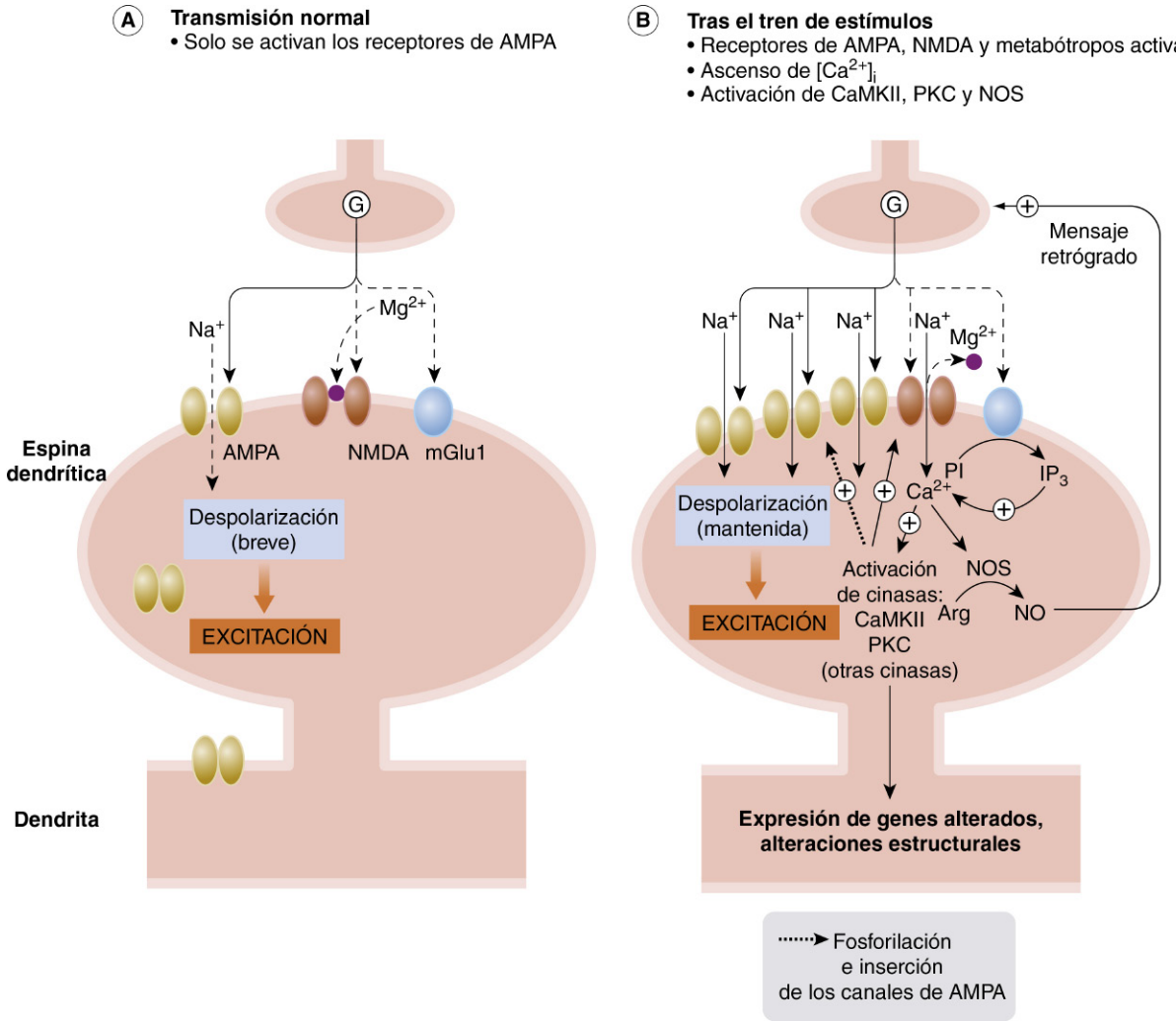


Fig. 38.7 Mecanismos de la potenciación a largo plazo. [**A**] Cuando la actividad sináptica es poco frecuente, el glutamato (G) activa principalmente los receptores de AMPA. La concentración de glutamato es insuficiente para activar a los receptores metabótropos y los canales del receptor de NMDA están bloqueados por Mg^{2+}. [**B**] Tras un tren de estímulos de acondicionamiento, la cantidad de glutamato liberado aumenta hasta una concentración suficiente para activar los receptores metabótropos, y la despolarización mantenida desbloquea los canales de NMDA. El consiguiente ascenso de $[Ca^{2+}]_i$ activa varias enzimas, incluidas las siguientes:

- La proteína cinasa dependiente de Ca^{2+}/calmodulina (CaMKII) y la proteína cinasa C (PKC) fosforilan varias proteínas, incluidos los receptores AMPA (haciendo que estos sean transportados a áreas de contacto sináptico en las espinas dendríticas y facilitando la acción de los transmisores) y otras moléculas de transducción de señales que controlan la transcripción de genes (no se muestra) en la célula postsináptica.
- Óxido nítrico sintasa (NOS); la liberación de óxido nítrico (NO) facilita la liberación de glutamato (transmisión retrógrada de señales, que se denomina también regreso del NO).
- Fosfolipasa A_2 (no se muestra), que cataliza la formación de ácido araquidónico (capítulo 17), un mensajero retrógrado que incrementa la liberación presináptica de glutamato.
- Una fosfolipasa (NAPE-PLD, no se muestra) que cataliza la producción de los endocannabinoides (capítulo 19), que actúan como mensajeros retrógrados aumentando la liberación de glutamato.
- El factor neurotrófico BDNF, liberado de terminales nerviosos y estructuras postsinápticas (no se muestra), participa de distintos modos en los estadios iniciales y finales de la PLP.

Arg, arginina; IP_3, 1,4,5-trifosfato de inositol; PI, fosfatidilinositol.

específicos. Muchas de estas sustancias son muy útiles como herramientas farmacológicas en experimentos *in vitro,* pero no pueden cruzar la barrera hematoencefálica, por lo que no son eficaces cuando se administran por vía sistémica.

Como ya se ha comentado, la activación de los receptores de NMDA necesita glicina además de NMDA, por lo que el bloqueo de los sitios de unión de la glicina es una forma alternativa de conseguir el antagonismo. El **ácido quinurénico** y su análogo más potente, el **ácido 7-cloro-quinurénico,** actúan de esta forma. Otro lugar de bloqueo es el propio canal, sobre el que actúan sustancias como la ketamina, la fenciclidina y la **memantina.** Se trata de productos liposolubles que, por tanto, pueden atravesar la barrera hematoencefálica.

El posible interés terapéutico de los antagonistas de los receptores ionótropos de glutamato reside sobre todo en la reducción de las lesiones encefálicas provocadas por los accidentes cerebrovasculares y los traumatismos craneoencefálicos (capítulo 40), en el tratamiento de la epilepsia (capítulo 45) y en la enfermedad de Alzheimer (capítulo 40). También se ha planteado su indicación en otras situaciones, como las drogodependencias (capítulo 49), la esquizofrenia (capítulo 46) y la depresión (capítulo 47). Por el momento, los ensayos clínicos

con antagonistas del NMDA y con bloqueantes del canal no han dado buenos resultados, y un grave inconveniente de estas sustancias es su tendencia a provocar alucinaciones y otros trastornos (fenómeno que también sucede con la fenciclidina; capítulo 48). En clínica solo se emplean dos antagonistas de los receptores de NMDA, la **ketamina** (anestesia, analgesia y depresión; v. capítulos 41, 42 y 47) y la **memantina** (enfermedad de Alzheimer; capítulo 40). Es posible que los antagonistas selectivos para los receptores de NMDA que contienen la subunidad GluN2B, altamente permeable al Ca^{2+}, puedan resultar eficaces en el tratamiento de la neurodegeneración y presenten menos efectos secundarios en el SNC. El **perampanel,** un antagonista no competitivo de los receptores de AMPA, ha sido introducido recientemente como fármaco antiepiléptico. Las perspectivas para los antagonistas del receptor de cainato parecen más alentadoras; los antagonistas del GluK1 han mostrado potencial para su aplicación en el tratamiento de dolor, la migraña, la epilepsia, el accidente cerebrovascular y la ansiedad (v. Jane et al. 2009).

Globalmente, las alentadoras expectativas para los antagonistas de los receptores ionótropos del glutamato en la clínica han tenido mucho menos éxito del esperado. El problema puede radicar en que el glutamato es un mediador tan ubicuo y multifuncional que aparentemente participa en casi todos los aspectos de la función cerebral, de forma que tratar de mejorar una mala función específica mediante una inundación del cerebro con un compuesto que afecte a la función del glutamato parece una estrategia demasiado grosera. La siguiente esperanza es que los moduladores alostéricos negativos selectivos de subunidades tengan menos efectos secundarios que las generaciones anteriores de antagonistas ortostéricos.

Antagonistas de los receptores metabótropos de glutamato

Disponemos de antagonistas que discriminan entre los diferentes grupos de receptores de mGlu (v. tabla 38.2); sin embargo, se ha demostrado que resulta más difícil desarrollar antagonistas selectivos para los subtipos dentro de cada grupo. Los receptores de mGlu, como muchos de los receptores acoplados a proteínas G, presentan sitios moduladores alostéricos, que pueden ser inhibidores o facilitadores (v. capítulo 3). Los antagonistas o moduladores alostéricos negativos que actúan sobre los receptores mGlu del grupo 1 tienen potencial para el tratamiento del síndrome del cromosoma X frágil,[8] varios estados de dolor, enfermedad de Parkinson (incluido el control de las discinesias provocadas por **levodopa;** v. capítulo 40), neuroprotección, epilepsia y drogadicción; mientras que los antagonistas o moduladores alostéricos negativos de los receptores mGlu del grupo 2 servirían de potenciadores cognitivos (v. Nicoletti et al., 2011).

AGONISTAS Y MODULADORES POSITIVOS

Receptores ionótropos de glutamato

En la tabla 38.1 se recogen varios agonistas de los receptores ionótropos de glutamato utilizados en experimentación. Desde el punto de vista clínico, el interés se centra en la teoría de que los moduladores positivos del receptor de AMPA pueden mejorar la memoria y el rendimiento cognitivo. Los primeros ejemplos fueron la **ciclotiacida,** el **piracetam** y el **CX-516.** Estos moduladores alostéricos positivos, conocidos como *ampakinas,* actúan de modos ligeramente diferentes, incrementando la amplitud de respuesta, ralentizando la desactivación y atenuando la desensibilización de las corrientes mediadas por los receptores de AMPA. Por tanto, aumentan las respuestas sinápticas mediadas por AMPA y fomentan la potenciación a largo plazo, además de regular al alza la producción de factores de crecimiento nervioso, como el *factor neurotrófico derivado del encéfalo* (BDNF). Inicialmente, se planteó que las ampakinas tenían potencial terapéutico como potenciadores cognitivos y también en el tratamiento de la esquizofrenia, la depresión, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) y la enfermedad de Parkinson (v. Lynch, 2006), pero hasta ahora los ensayos clínicos han resultado decepcionantes. Una ampakina más reciente, CX1739, está en un ensayo clínico de fase II para el tratamiento de la depresión respiratoria inducida por fármacos. La inhibición del transportador de glicina GlyT1 conduce al aumento de las concentraciones extracelulares de glicina por todo el encéfalo y, debido a la potenciación de las

Aminoácidos excitadores

- Los aminoácidos excitadores (AAE), en concreto el glutamato y el aspartato, son los principales transmisores en la excitación rápida del sistema nervioso central.
- El glutamato se forma fundamentalmente a partir del intermediario del ciclo de Krebs, α-oxoglutarato, por la acción de la GABA transaminasa.
- Hay tres receptores ionótropos de glutamato y ocho metabótropos principales.
- Los receptores de NMDA, AMPA y cainato son receptores ionótropos que regulan canales de cationes.
- Los canales controlados por los receptores de NMDA son muy permeables al Ca^{2+} y se bloquean por el Mg^{2+}.
- Los receptores de AMPA y cainato intervienen en la transmisión excitadora rápida; los receptores de NMDA participan en las respuestas excitadoras más lentas y, mediante su efecto en el control de la entrada del Ca^{2+}, ejercen una función más compleja en el control de la plasticidad sináptica (p. ej., en la potenciación a largo plazo).
- Los antagonistas competitivos del receptor de NMDA incluyen el **AP5** (ácido 2-amino-5-fosfonopentanoico) y el **CPP** (3-[2-carboxipiracina-4-il]-propil-1-ácido fosfórico); la **ketamina** y la **fenciclidina** bloquean el canal iónico controlado por el NMDA.
- La **NBQX** (2,3-dihidro-6-nitro-7-sulfamoil-benzoquinoxalina) es un antagonista de los receptores de AMPA y cainato.
- Los receptores de NMDA necesitan concentraciones bajas de glicina como coagonista junto al glutamato; el **ácido 7-cloro-quinurénico** bloquea esta acción de la glicina.
- Las poliaminas endógenas, como la **espermina,** aumentan la activación del receptor de NMDA, al actuar sobre una localización moduladora bloqueada por el **ifenprodilo.**
- La entrada de cantidades excesivas de Ca^{2+} secundaria a la activación del receptor de NMDA puede provocar la muerte celular: excitotoxicidad (v. capítulo 40).
- Los receptores metabótropos de glutamato ($mGlu_{1\text{-}8}$) son receptores diméricos acoplados a proteínas G. Los receptores $mGlu_1$ y $mGlu_5$ se acoplan por medio de la G_q a la formación de inositol trifosfato y a la liberación de Ca^{2+} intracelular. Desempeñan un papel destacado en la plasticidad sináptica mediada por glutamato y en la excitotoxicidad. Los otros receptores mGlu se acoplan a G_i/G_o e inhiben la liberación de neurotransmisores, sobre todo de glutamato.
- Se dispone de agonistas y antagonistas específicos de los receptores metabótropos de glutamato, y también de moduladores alostéricos positivos y negativos.

[8]El síndrome del cromosoma X frágil se debe a la mutación de un único gen del cromosoma X. Afecta aproximadamente a 1 de cada 4.000 niños de ambos sexos; causa retraso metal, autismo y alteraciones motoras.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

respuestas mediadas por receptores de NMDA, podría ser útil en el tratamiento de varios trastornos neurológicos (v. Harvey y Yee, 2013).

Receptores metabótropos de glutamato

El desarrollo de agonistas selectivos de receptores mGlu ha demostrado ser bastante difícil; recientemente se han generado moduladores alostéricos positivos selectivos (v. Nicoletti et al., 2011). Los receptores mGlu de los grupos 2 y 3 tienen una localización presináptica en las terminaciones nerviosas, y los agonistas de estos receptores reducen la liberación de glutamato. Por esta razón, se pensó que los agonistas y moduladores alostéricos positivos de los mGlu del grupo 2 tendrían potencial terapéutico para reducir la muerte de neuronas en el accidente cerebrovascular y en el tratamiento de la epilepsia, pero hasta la fecha los ensayos clínicos han resultado descorazonadores. Es posible que los agonistas y moduladores alostéricos positivos sean útiles para tratar la ansiedad y controlar los síntomas positivos de la esquizofrenia. Los moduladores alostéricos positivos de los receptores mGlu del grupo 3 podrían ocupar un lugar en el tratamiento de la ansiedad y la enfermedad de Parkinson.

ÁCIDO γ-AMINOBUTÍRICO (GABA)

El GABA es el principal transmisor inhibidor en el encéfalo. En la médula espinal y el tronco del encéfalo también es importante la glicina (v. más adelante).

SÍNTESIS, ALMACENAMIENTO Y FUNCIÓN

El GABA se encuentra en el tejido encefálico, mientras que los demás tejidos de los mamíferos solo contienen cantidades mínimas. Abunda sobre todo en el sistema nigroestriado (alrededor de 10 μmol/g de tejido), con una concentración menor (2-5 μmol/g) en la sustancia gris.

El GABA se forma a partir del glutamato (v. fig. 38.1) por acción de la descarboxilasa del ácido glutámico (GAD), una enzima que solo existe en las neuronas que sintetizan GABA en el encéfalo. Para localizar las vías encefálicas del GABA se utiliza el marcaje inmunohistoquímico de la GAD. Las neuronas GABAérgicas y los astrocitos, una vez liberado el GABA, lo recaptan por medio de los transportadores específicos. El GAT1 es el transportador de GABA predominante en el encéfalo y está situado principalmente en las terminaciones nerviosas GABAérgicas, donde recicla el GABA. El GAT3 se localiza predominantemente en astrocitos cercanos a las sinapsis GABAérgicas. El transporte de GABA se inhibe con **guvacina, ácido nipecótico** y **tiagabina.** Esta última se emplea en el tratamiento de la epilepsia (capítulo 45). El GABA se puede destruir por una reacción de transaminación, en la que se transfiere un grupo amino al ácido α-oxoglutárico (que se convierte en glutamato) y se forman semialdehído succínico y, después, ácido succínico. La reacción está catalizada por la GABA transaminasa, una enzima localizada principalmente en los astrocitos. Dicha enzima es inhibida por la **vigabatrina,** otro de los compuestos empleados en el tratamiento de la epilepsia (capítulo 45).

El GABA actúa como neurotransmisor inhibidor en numerosas vías del SNC. En torno al 20% de las neuronas del SNC son GABAérgicas. La mayor parte de ellas son interneuronas cortas, si bien existen vías GABAérgicas largas, por ejemplo del cuerpo estriado a la sustancia negra y el globo pálido (v. capítulo 40, fig. 40.4). La amplia distribución del GABA, que actúa como neurotransmisor en aproximadamente el 30% del total de sinapsis del SNC, y el hecho de que prácticamente todas las neuronas sean sensibles a su efecto inhibidor, parecen indicar que su función es ubicua en el encéfalo. El hecho de que antagonistas como la **bicuculina** induzcan convulsiones pone de manifiesto el destacado papel inhibidor del GABA en el encéfalo.

RECEPTORES DE GABA: ESTRUCTURA Y FARMACOLOGÍA

El GABA actúa sobre dos tipos diferentes de receptores: los receptores $GABA_A$, que son canales iónicos controlados por ligandos, y los receptores $GABA_B$, que están acoplados a proteínas G.

RECEPTORES $GABA_A$

Los receptores $GABA_A$[9] son miembros de la familia de *asa Cys* de receptores, de la que también forman parte los receptores de glicina, los receptores nicotínicos de acetilcolina y el receptor $5\text{-}HT_3$ (v. capítulo 3, fig. 3.18). Los receptores $GABA_A$ son pentámeros que constan de diferentes subunidades. No debe sorprender el hecho de que se hayan llegado a clonar hasta 19 subunidades del receptor $GABA_A$ (α1-6, β1-3, γ1-3, δ, ε, θ, π y ρ1-3) y que existan también algunas variantes de corte y empalme alternativo en ciertas subunidades. Aunque el número de posibles combinaciones es extenso, apenas se ha constatado la existencia de una docena de ellas. Las más habituales son las de subunidades α1β2γ2 (con diferencia la más abundante), α2β3γ2 y α3β3γ2. Para conformar el pentámero, cada receptor contiene dos subunidades α, dos β y una γ que, si se observan desde el lado extracelular de la membrana, están dispuestas formando un círculo en torno al poro con una secuencia α-β-α-β-γ. El GABA se une a todas las interfases entre las subunidades α y β, mientras que las benzodiacepinas (v. capítulo 44) lo hacen en la interfase α/γ. Recientemente se ha descrito un nuevo sitio de unión para las benzodiacepinas en la interfase α/β, pero su función aún no se ha esclarecido. Los receptores que contienen diferentes subunidades α y γ presentan una sensibilidad diferencial con respecto a las benzodiacepinas y median diversas respuestas conductuales a estos fármacos. Esto plantea la tentadora perspectiva de desarrollar nuevos fármacos con mayor selectividad y, potencialmente, con menos efectos secundarios. El receptor $GABA_A$ ha de considerarse, pues, como un grupo de receptores que exhiben sutiles diferencias en sus propiedades fisiológicas y farmacológicas.

Los receptores $GABA_A$ se localizan sobre todo postsinápticamente y median la inhibición postsináptica rápida y tónica. El canal $GABA_A$ es permeable selectivamente al Cl^- y, como el potencial de membrana de equilibrio para el Cl^- suele ser negativo respecto al potencial de reposo, el aumento de la permeabilidad al Cl^- hiperpolariza la célula porque entran iones Cl^-, reduciendo así su excitabilidad.[10] En la célula postsináptica, los receptores $GABA_A$ están localizados tanto en áreas de contacto sináptico como extrasinápticamente (fig. 38.8; v. Farrant y Nusser, 2005). En consecuencia, el GABA genera inhibición, actuando tanto como transmisor rápido «de punto

[9]El Comité de Nomenclatura de la IUPHAR ha recomendado (v. Olsen y Sieghart, 2008) que los receptores previamente denominados «$GABA_C$», porque son insensibles a la bicuculina, las benzodiacepinas y el baclofeno, deberían ser subtipos de la familia del receptor $GABA_A$, ya que son canales pentaméricos controlados por ligando, permeables al Cl^-, y compuestos por conjuntos homo- o heteroméricos de subunidades ρ. Poco a poco se va desentrañando su relevancia funcional (v. Chebib, 2004).

[10]Durante el desarrollo inicial del encéfalo (en el que el GABA desempeña una función destacada) y también en determinadas áreas del encéfalo adulto, el GABA ejerce un efecto excitador en vez de inhibidor, debido a que la concentración intracelular de Cl^- es relativamente alta, por lo que su potencial de equilibrio es positivo con respecto al potencial de membrana en reposo.

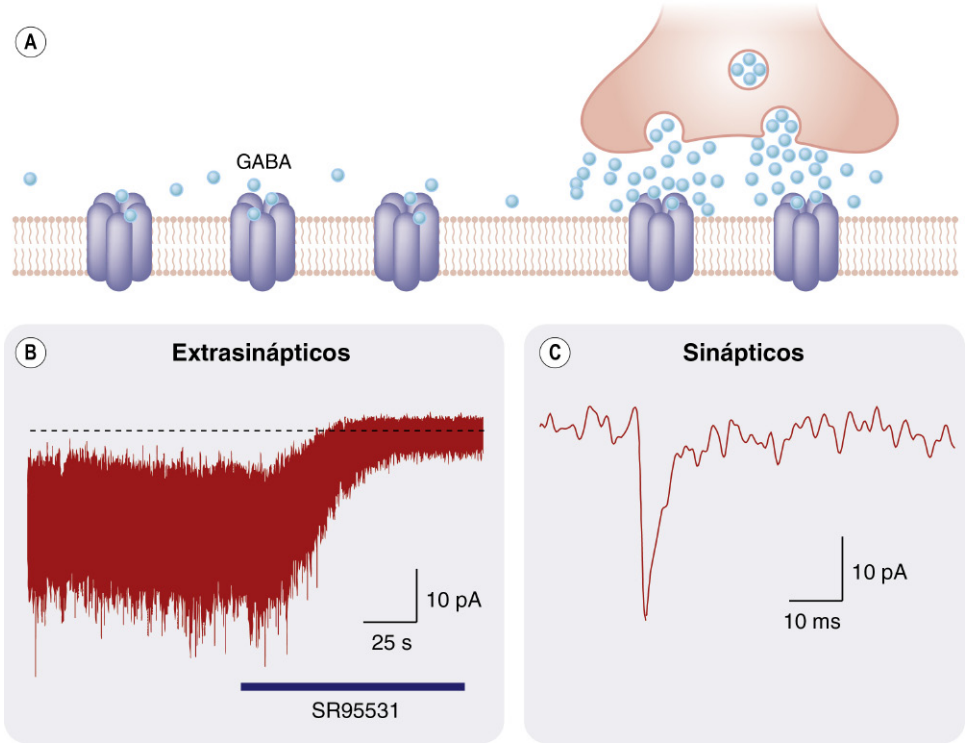


Fig. 38.8 **Receptores $GABA_A$ sinápticos y extrasinápticos.** [**A**] Diagrama que muestra los receptores $GABA_A$ en áreas sinápticas y extrasinápticas de la membrana plasmática. Los puntos azules representan moléculas de GABA. [**B**] La activación tónica de los receptores $GABA_A$ extrasinápticos da lugar a una corriente de entrada permanente (la línea discontinua indica la distancia respecto a la basal) y mayor «ruido» en el trazado. La corriente se bloquea al aplicar SR95531, antagonista del receptor $GABA_A$. [**C**] La liberación fásica de GABA de la terminación presináptica provoca una corriente sináptica rápida (deflexión brusca hacia abajo). Obsérvense las distintas escalas temporales en [**B**] y [**C**]. *(Figura por cortesía de M. Usowicz.)*

a punto» como siguiendo una pauta de neuromodulador «de acción a distancia», ya que los receptores $GABA_A$ extrasinápticos pueden ser activados tónicamente por el GABA, que se difunde en áreas alejadas de su lugar de liberación. Los $GABA_A$ extrasinápticos contienen subunidades α4 y α6, así como una subunidad δ, y son muy sensibles a los anestésicos generales (v. capítulo 41) y al etanol (v. capítulo 49); presentan afinidades altas por el GABA y muestran menor desensibilización. El **gaboxadol** (anteriormente conocido como THIP por su estructura química) es un agonista selectivo del receptor $GABA_A$ con preferencia por los receptores $GABA_A$ que contienen subunidades δ.

RECEPTORES $GABA_B$

Los receptores $GABA_B$ (v. Bettler et al., 2004) se localizan pre- y postsinápticamente. Pertenecen a la clase C de los receptores acoplados a proteínas G, que se acoplan a G_i/G_0 para inhibir los canales de Ca^{2+} controlados por voltaje (reduciendo así la liberación de transmisores) para abrir los canales de potasio (reduciendo la excitabilidad postsináptica) y para inhibir la adenilato ciclasa.

▼ Para los receptores $GABA_B$, el receptor funcional es un dímero (v. capítulo 3) integrado por dos dominios diferentes de siete subunidades transmembrana, B1 y B2, que se mantienen unidas mediante una interacción espiral/espiral entre sus colas C-terminales. En ausencia de B2, la subunidad B1 no llega a la membrana plasmática, dado que posee una señal para quedar retenida en el retículo endoplásmico. La interacción de B1 con B2 enmascara la señal de retención y favorece el traslado a la membrana. La activación del dímero se produce por la unión del GABA al dominio de B1 similar a la estructura de una venus atrapamoscas (aunque la subunidad B2 posee un dominio similar); por su parte, la subunidad B2 interactúa con la proteína G, activándola (fig. 38.9).

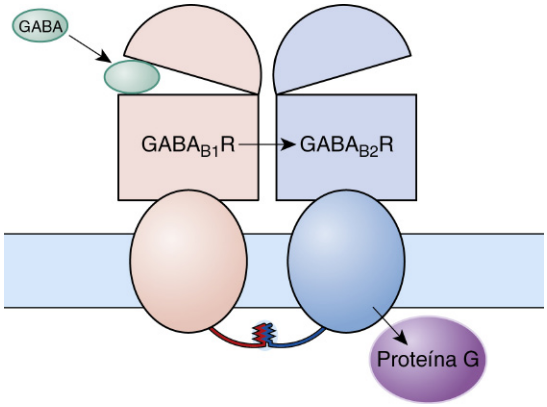


Fig. 38.9 **Estructura dimérica del receptor $GABA_B$.** El receptor consta de dos subunidades de siete dominios transmembrana que se mantienen unidos por una interacción espiral/espiral entre sus colas C-terminales. La activación del receptor se produce cuando el GABA se une al dominio extracelular de la subunidad B1 (conocida como Venus atrapamoscas, porque se cierra de golpe al unirse el GABA). Esto produce un cambio alostérico en la subunidad B2 que se acopla a la proteína G. *(Adaptado de Kubo Y, Tateyama M 2005 Towards a view of functioning dimeric metabotropic receptors. Curr Opin Neurobiol 15, 289-295.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

FÁRMACOS QUE ACTÚAN SOBRE LOS RECEPTORES DE GABA

RECEPTORES $GABA_A$

Los receptores $GABA_A$ se parecen a los receptores de NMDA en que los fármacos pueden actuar sobre ellos en distintos sitios (v. fig. 38.5). Estos son:

- El sitio de unión del GABA.
- Uno o varios sitios moduladores.
- El canal iónico.

Cada vez existen más pruebas de que distintos subtipos de receptores muestran características farmacológicas diferentes.

Los receptores $GABA_A$ son la diana de varios fármacos importantes de acción central, en especial, de las benzodiacepinas (v. capítulo 44), el alcohol (v. capítulo 49), los barbitúricos, los neuroesteroides (v. más adelante) y varios anestésicos generales (v. capítulo 41). Los principales agonistas, antagonistas y sustancias moduladoras que actúan sobre los receptores de GABA se recogen en la tabla 38.3.

El **muscimol,** derivado de un hongo alucinógeno, se parece químicamente al GABA (v. fig. 38.3) y es un potente agonista del receptor $GABA_A$. Un análogo sintético, el **gaboxadol,** es un agonista parcial que se desarrolló como fármaco hipnótico (capítulo 44) pero en la actualidad se ha retirado. La **bicuculina,** una sustancia convulsiva natural, es un antagonista específico que bloquea el potencial sináptico inhibidor rápido en la mayoría de las sinapsis del SNC. La **gabacina** es un análogo sintético del GABA. Estos compuestos son útiles como herramientas experimentales, pero carecen de usos terapéuticos.

Las **benzodiacepinas,** con importantes efectos sedantes, ansiolíticos y antiepilépticos (v. capítulo 44), potencian de forma selectiva los efectos del GABA en algunos receptores $GABA_A$, dependiendo de la composición de subunidades del receptor. Se unen con gran afinidad a un sitio accesorio (el «receptor de benzodiacepina») en el receptor $GABA_A$ de forma tal que facilitan la unión del GABA y aumentan su efecto agonista. Por el contrario, los agonistas inversos del receptor de benzodiacepinas (p. ej., Ro15-4513) reducen la unión del GABA y son ansiogénicos y proconvulsivos. Es improbable que tengan aplicación terapéutica.

Entre los moduladores que también potencian la acción del GABA, pero cuyo lugar de acción está mucho menos definido que el de las benzodiacepinas (representados como «moduladores de canal» en la figura 38.5), figuran otros depresores del SNC, como los barbitúricos (v. capítulo 44), los anestésicos (capítulo 41) y los neuroesteroides. Los neuroesteroides (v. Lambert et al., 2009) son compuestos relacionados con las hormonas esteroideas, pero que actúan igual que las benzodiacepinas potenciando la activación de los receptores $GABA_A$ –los que contienen subunidades δ parecen ser los más sensibles–. Entre ellos se encuentran los metabolitos de la progesterona y los andrógenos que se forman

Tabla 38.3 Propiedades de los receptores de aminoácidos inhibidores

	$GABA_A$				
	Sitio receptor	***Sitio modulador (benzodiacepina)***	***Sitio modulador (otros)***	**$GABA_B$**	**Glicina**
Agonistas endógenos	GABA	Desconocido; se han propuesto varios (v. texto)	Varios neuroesteroides (p. ej., metabolitos de la progesterona)	GABA	Glicina β-alanina Taurina
Otros agonistas	Muscimol Gaboxadol (THIP,[a] agonista parcial)	Benzodiacepinas ansiolíticas (p. ej., diacepam)	Barbitúricos Anestésicos esteroideos (p. ej., alfaxolona)	Baclofeno	–
Antagonistas	Bicuculina Gabacina	Flumacenilo (¿agonista inverso?)	–	2-hidroxisaclofeno CGP 35348 y otros	Estricnina
Bloqueantes del canal	Picrotoxina[b]			No procede	–
Mecanismos efectores	Canal de cloruro controlado por ligando			Receptor acoplado a proteínas G; inhibición de canales de Ca^{2+}, activación de canales de K^+, inhibición de adenilato ciclasa	Canal de cloruro controlado por ligando
Localización	Extensa; principalmente postsináptica			Pre- y postsináptica Extensa	Postsináptica Sobre todo en tronco del encéfalo y médula espinal
Función	Inhibición postsináptica (ppsi rápidos e inhibición tónica)			Inhibición presináptica (reduce la entrada de Ca^{2+}) Inhibición postsináptica (incrementa la permeabilidad al K^+)	Inhibición postsináptica (ppsi rápidos)

[a]THIP es la abreviatura del nombre químico del gaboxadol. Se ha publicado que presenta preferencia por los receptores $GABA_A$ que contienen subunidades δ.
[b]La picrotoxina también bloquea los receptores heteroméricos de glicina.
ppsi, potencial postsináptico inhibidor.

en el sistema nervioso y que podrían tener una función fisiológica. Un neuroesteroide de síntesis es la **alfaxolona,** desarrollada como anestésico (capítulo 41).

La **picrotoxina,** sustancia vegetal, es un proconvulsivo que actúa bloqueando el canal de cloruro del receptor $GABA_A$, anulando así el efecto inhibidor postsináptico del GABA. También bloquea los receptores de glicina. Carece de usos terapéuticos.

RECEPTORES $GABA_B$

Cuando se confirmó la importancia del GABA como transmisor inhibidor, se pensó que una sustancia similar a él podría ser eficaz en el control de la epilepsia y otros cuadros convulsivos; dado que el propio GABA no atraviesa la barrera hematoencefálica, se buscaron análogos más lipófilos, uno de los cuales, el **baclofeno** (v. fig. 38.3), se comercializó en 1972. A diferencia de lo que ocurre con el GABA, los efectos del baclofeno no se bloquean con bicuculina. Estas observaciones permitieron identificar el receptor $GABA_B$, del que el baclofeno es un agonista selectivo. El baclofeno se usa para tratar la espasticidad y otros trastornos motores parecidos (capítulo 45) y también puede resultar de utilidad en el tratamiento de la drogodependencia (v. capítulo 49).

Los antagonistas competitivos del receptor $GABA_B$ comprenden algunas sustancias experimentales (p. ej., el **2-hidroxisaclofeno** y compuestos más potentes que penetran mejor en el encéfalo, como es el caso del CGP 35348). Los estudios en animales demostraron que estos compuestos tienen escaso efecto sobre la función del SNC (al contrario de lo que sucede con los potentes efectos convulsivos de los antagonistas de $GABA_A$). Paradójicamente, el principal efecto observado fue una acción antiepiléptica, más evidente en un modelo animal de crisis de ausencia (v. capítulo 45), junto con un aumento del rendimiento cognitivo. Sin embargo, al igual que en muchas áreas de la farmacología, esas promesas preclínicas no se han convertido en nuevos fármacos.

γ-HIDROXIBUTIRATO

El γ-hidroxibutirato (**oxibato sódico** o GHB; v. Wong et al., 2004) se produce de forma natural en el encéfalo, al ser un producto derivado de la síntesis del GABA. Como fármaco sintético, puede usarse para tratar la narcolepsia y el alcoholismo. Además, es muy querido por los culturistas, gracias a su capacidad de estimular la liberación de hormona de crecimiento, y por los juerguistas, debido a los efectos euforizantes y desinhibidores. También se ha usado como estupefaciente y como droga de agresión sexual en citas. Al igual que muchas drogas (v. capítulo 49), activa «vías de recompensa» encefálicas, y su uso es actualmente ilegal en la mayoría de los países. El GHB es un agonista de los receptores $GABA_A$ que contienen subunidades α4 y δ, un agonista parcial débil de los $GABA_B$ y agonista de un receptor acoplado a proteína G «huérfano», el GPR172A.

GLICINA

La glicina es un neurotransmisor inhibidor muy importante en la médula espinal y el tronco del encéfalo. Se encuentra en concentraciones especialmente altas (5 μmol/g) en la sustancia gris de la médula espinal. Aplicada mediante ionoforesis a las motoneuronas o las interneuronas, produce una hiperpolarización inhibidora indistinguible de la respuesta sináptica inhibidora. La **estricnina,** un veneno convulsivo que actúa sobre todo en la médula espinal, bloquea tanto la respuesta inhibidora sináptica como la respuesta a la glicina. Esto, junto con las mediciones directas de la liberación de glicina en respuesta a la estimulación nerviosa, proporciona una prueba convincente de que se trata de un transmisor fisiológico. Los efectos fisiológicos y el patrón de distribución de la **β-alanina** son muy similares a los de la glicina, pero la estricnina no bloquea su acción.

El efecto inhibidor de la glicina es bastante distinto de su función facilitadora de la activación de los receptores de NMDA (v. anteriormente).

▼El receptor de glicina (v. Dutertre et al., 2012) se asemeja al receptor $GABA_A$ por el hecho de ser un canal de cloruro controlado por ligando, pentamérico y de asa *Cys*. No existen receptores metabótropos específicos de glicina. Se han clonado cinco subunidades de receptores de glicina (α1-4, β), y parece ser que las formas principales de receptores de glicina en el encéfalo adulto son homómeros de subunidades α o complejos heteroméricos de subunidades α y β, probablemente con estequiometría de 2α y 3β. Los receptores formados únicamente por subunidades α son sensibles a la glicina y a la estricnina, lo que indica que el sitio de unión de estos compuestos está en la subunidad α. Por tanto, la situación en el caso de la glicina es mucho más sencilla que la del GABA (v. anteriormente). Los recep-

Aminoácidos inhibidores: GABA y glicina

- El GABA es el principal transmisor inhibidor del encéfalo.
- Se encuentra distribuido de manera bastante uniforme por todo el encéfalo, pero apenas existe en los tejidos periféricos.
- El GABA se forma a partir del glutamato, mediante la acción de la descarboxilasa del ácido glutámico. El principal mecanismo utilizado para interrumpir su acción es la recaptación, aunque también puede degradarse por desaminación, una reacción catalizada por la GABA transaminasa.
- Existen dos tipos de receptores de GABA: $GABA_A$ y $GABA_B$.
- Los receptores $GABA_A$, localizados sobre todo en posición postsináptica, están acoplados directamente a los canales de cloruro, cuya apertura reduce la excitabilidad de la membrana.
- El **muscimol** es un agonista específico del GABA y el convulsivo **bicuculina** es un antagonista.
- Otros fármacos que actúan sobre los receptores $GABA_A$ y los canales son:
  - Las benzodiacepinas, que actúan en un sitio de unión accesorio para facilitar la acción del GABA.
  - Convulsivos tales como la **picrotoxina,** que bloquean el canal aniónico.
  - Neuroesteroides, entre ellos los metabolitos endógenos de la progesterona
  - Depresores del SNC, como los barbitúricos y muchos anestésicos generales, que facilitan la acción del GABA.
- Los receptores $GABA_B$ son receptores heterodiméricos acoplados a proteínas G. Producen inhibición pre- y postsináptica al impedir la apertura de canales de calcio y aumentar la conductancia del K^+. El **baclofeno** es un agonista del receptor $GABA_B$ que se emplea para tratar la espasticidad. Los antagonistas del $GABA_B$ no tienen uso clínico.
- La glicina es un transmisor inhibidor que actúa principalmente en la médula espinal a través de un receptor propio, aunque estructural y funcionalmente es similar al receptor $GABA_A$.
- La **estricnina,** una sustancia convulsiva, es un antagonista competitivo de la glicina. La toxina tetánica actúa fundamentalmente inhibiendo la liberación de glicina.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

tores de glicina participan en la regulación del ritmo respiratorio, del control motor y del tono muscular, así como en el procesamiento de las señales nociceptivas. Se han identificado mutaciones del receptor en algunos trastornos neurológicos hereditarios asociados con espasmos musculares e hiperexcitabilidad refleja. Aún no contamos con fármacos que actúen específicamente modificando los receptores de glicina.

La **toxina del tétanos,** una toxina bacteriana semejante a la **toxina botulínica** (capítulo 13), actúa de forma selectiva inhibiendo la liberación de glicina por parte de las interneuronas inhibidoras de la médula espinal, dando lugar a una excesiva hiperexcitabilidad refleja y a violentos espasmos musculares (trismo).

La glicina es retirada del espacio extracelular por dos transportadores, GlyT1 y GlyT2, (Eulenburg et al., 2005). El GlyT1 se localiza principalmente en los astrocitos y se expresa en la mayoría de las regiones del SNC. Por su parte, el GlyT2 se expresa en las neuronas glicinérgicas de la médula espinal, el tronco del encéfalo y el cerebelo. Los inhibidores de GlyT2 podrían tener potencial como analgésicos.

COMENTARIOS FINALES

El estudio de los aminoácidos y sus receptores en el cerebro ha sido durante los últimos 25 años una de las áreas de investigación más activas y existe una cantidad prodigiosa de información. Estos sistemas de transmisión de señales se han implicado en casi todos los trastornos neurológicos y psiquiátricos existentes y la industria farmacéutica ha realizado un enorme esfuerzo por identificar ligandos específicos diseñados para actuar sobre ellos: agonistas, antagonistas, moduladores, inhibidores de enzimas e inhibidores del transporte. Sin embargo, a pesar del enorme número de compuestos farmacológicamente impecables que se han encontrado y de los múltiples ensayos clínicos realizados, se han conseguido pocos avances terapéuticos. La visión optimista es que conocer mejor las funciones particulares de los distintos subtipos moleculares de estas dianas y el diseño de ligandos más específicos para estos subtipos permitirá futuros avances. Sin embargo, las expectativas se han visto claramente frustradas en estos últimos años.

BIBLIOGRAFÍA Y LECTURAS RECOMENDADAS

Aminoácidos excitadores

Beart, P.M., O'Shea, R.D., 2007. Transporters for L-glutamate: an update on their molecular pharmacology and pathological involvement. Br. J. Pharmacol. 150, 5-17.

Bräuner-Osborne, H., Egebjerg, J., Nielsen, E.Ø., Madsen, U., Krogsgaard-Larsen, P., 2000. Ligands for glutamate receptors: design and therapeutic prospects. J. Med. Chem. 43, 2609-2645.

Bunch, L., Enrichsen, M.N., Jensen, A.A., 2009. Excitatory amino acid transporters as potential drug targets. Expert Opin. Ther. Targets 13, 719-731.

Collingridge, G.L., Olsen, R.W., Peters, J., Spedding, M., 2009. A nomenclature for ligand-gated ion channels. Neuropharmacology 56, 2-5.

Corlew, R., Brasier, D.J., Feldman, D.E., Philpot, B.D., 2008. Presynaptic NMDA receptors: newly appreciated roles in cortical synaptic function and plasticity. Neuroscientist 14, 609-625.

Ferraguti, F., Shigemoto, R., 2006. Metabotropic glutamate receptors. Cell Tissue Res. 326, 483-504.

González-Maeso, J., Ang, R.L., Yuen, T., et al., 2008. Identification of a serotonin/glutamate receptor complex implicated in psychosis. Nature 452, 93-99.

Goudet, C., Magnaghi, V., Landry, M., et al., 2009. Metabotropic receptors for glutamate and GABA in pain. Brain Res. Rev 60, 43-56.

Harvey, R.J., Yee, B.K., 2013. Glycine transporters as novel therapeutic targets in schizophrenia, alcohol dependence and pain. Nature Rev. Drug Discov. 12, 866-885.

Jane, D.E., Lodge, D., Collingridge, G.L., 2009. Kainate receptors: pharmacology, function and therapeutic potential. Neuropharmacology 56, 90-113.

Lynch, G., 2006. Glutamate-based therapeutic approaches: ampakines. Curr. Opin. Pharmacol. 6, 82-88.

Monaghan, D.T., Irvine, M.W., Costa, B.M., Fang, G., Jane, D.E., 2012. Pharmacological modulation of NMDA receptor activity and the advent of negative and positive allosteric modulators. Neurochem. Int. 61, 581-592. (*Report of new allosteric sites on NMDA receptors*)

Nicoletti, F., Bockaert, J., Collingridge, G.L., et al., 2011. Metabotropic glutamate receptors: from the workbench to the bedside. Neuropharmacology 60, 1017-1041. (*Extensive review of the scientific developments in this field and their potential clinical significance in relation to the development of new drugs*)

Traynelis, S.F., Wollmuth, L.P., McBain, C.J., et al., 2010. Glutamate receptor ion channels: structure, regulation and function. Pharmacol. Rev. 62, 405-496.

Watkins, J.C., Jane, D.E., 2006. The glutamate story. Br. J. Pharmacol. 147 (Suppl. 1), S100-S108. (*A brief and engaging history by one of the pioneers in the discovery of glutamate as a CNS transmitter*)

Aminoácidos inhibidores

Bettler, B., Kaupmann, K., Mosbacher, J., Gassmann, M., 2004. Molecular structure and function of $GABA_B$ receptors. Physiol. Rev. 84, 835-867. (*Comprehensive review article by the team that first cloned the $GABA_B$ receptor and discovered its unusual heterodimeric structure*)

Chebib, M., 2004. $GABA_C$ receptor ion channels. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 31, 800-804.

Dutertre, S., Becker, C.M., Betz, H., 2012. Inhibitory glycine receptors: an update. J. Biol. Chem. 287, 40216-40223.

Eulenburg, V., Armsen, W., Betz, H., Gomez, J., 2005. Glycine transporters: essential regulators of neurotransmission. Trends Biochem. Sci. 30, 325-333.

Farrant, M., Nusser, Z., 2005. Variations on an inhibitory theme: phasic and tonic activation of $GABA_A$ receptors. Nat. Rev. Neurosci. 6, 215-229.

Lambert, J.J., Cooper, M.A., Simmons, R.D., Weir, C.J., Belelli, D., 2009. Neurosteroids: endogenous allosteric modulators of GABA(A) receptors. Psychoneuroendocrinology 34 (Suppl. 1), S48-S58.

Olsen, R.W., Sieghart, W., 2008. International Union of Pharmacology. LXX. Subtypes of γ-aminobutyric $acid_A$ receptors: classification on the basis of subunit composition, pharmacology, and function. Update. Pharmacol. Rev 60, 243-260. (*IUPHAR Nomenclature Subcommittee report containing an extensive discussion of the subtypes of $GABA_A$ receptor depending upon subunit composition. It also contains the recommendation that $GABA_C$ receptors should be considered as subtypes of the $GABA_A$ receptor*)

Wong, C.G.T., Gibson, K.M., Snead, O.C., 2004. From street to brain: neurobiology of the recreational drug gamma-hydroxybutyric acid. Trends Pharmacol. Sci. 25, 29-34. (*Short review article*)

Aspectos fisiológicos

Bear, M.F., Connors, B.W., Paradiso, M.A., 2006. Neuroscience: exploring the brain, third ed. Williams & Wilkins, Baltimore, Lippincott. (*Major neuroscience textbook that discusses in detail long-term potentiation and memory mechanisms*)

Bliss, T.V., Cooke, S.F., 2011. Long-term potentiation and long-term depression: a clinical perspective. Clinics (São Paulo) 66 (Suppl. 1), 3-17.

Kessels, H.W., Malinow, R., 2009. Synaptic AMPA receptor plasticity and behavior. Neuron 61, 340-350.

Khahk, B.S., Henderson, G., 2000. Modulation of fast synaptic transmission by presynaptic ligand-gated cation channels. J. Auton. Nerv. Syst. 81, 110-121. (*Describes how activation of presynaptic ligand-gated cation channels can either enhance or inhibit neurotransmitter release*)

Kullmann, D.M., 2012. The Mother of All Battles 20 years on: is LTP expressed pre- or postsynaptically? J. Physiol 590, 2213-2216.

Massey, P.V., Bashir, Z.I., 2007. Long-term depression: multiple forms and implications for brain function. Trends Neurosci. 30, 176-184.

39 Otros transmisores y moduladores

RESUMEN

En este capítulo se describen los principales transmisores del tipo «amina» del sistema nervioso central (SNC), a saber la noradrenalina, la dopamina, la 5-hidroxitriptamina (5-HT, serotonina) y la acetilcolina (ACh), y también se comentan brevemente otros mediadores, como la histamina, la melatonina y las purinas. Las monoaminas fueron los primeros transmisores del SNC que se identificaron, y durante los años sesenta la combinación de neuroquímica y neurofarmacología llevó a muchos descubrimientos importantes acerca de su papel y la capacidad de estos fármacos de influir sobre muchos sistemas. Los mediadores de tipo amina se diferencian de los aminoácidos transmisores que se comentan en el capítulo 38 en que se encuentran en pequeñas poblaciones de neuronas, cuyos cuerpos celulares se localizan en el tronco del encéfalo y el prosencéfalo basal y que se proyectan de forma difusa, en ambos casos rostralmente, al área cortical y a otras zonas, y, en algunos casos, caudalmente, a la médula espinal. Estas neuronas que contienen aminas se asocian de forma amplia con los comportamientos de alto nivel (p. ej., emociones, capacidad cognitiva y consciencia), más que con una excitación o inhibición sináptica localizada.[1] Más recientemente, algunos mediadores químicos «atípicos», como el óxido nítrico (NO; capítulo 20) y los endocannabinoides (capítulo 19), han aparecido en escena y se analizan al final del capítulo. El otro grupo fundamental de mediadores en el SNC, los neuropéptidos, se comenta en el capítulo 18 y en capítulos posteriores de esta misma sección se recoge información sobre neuropéptidos específicos (p. ej., endorfinas, neurocininas y orexinas).

INTRODUCCIÓN

Aunque se sabe mucho acerca del gran número de mediadores, sus receptores conocidos y los mecanismos transmisores de señales que controlan en el plano celular, cuando se describen sus efectos sobre la función encefálica y la conducta, volvemos a caer en términos relativamente toscos como «coordinación motora», «excitación», «deterioro cognitivo», «conducta exploradora» (los psicofarmacólogos se nos «tirarían al cuello » por menospreciar la complejidad de sus determinaciones). El abismo entre estos dos planos de conocimiento aún frustra los mejores esfuerzos cuando se intenta relacionar la acción de los fármacos en el plano molecular con su actividad terapéutica. Los abordajes más modernos, como el uso de tecnología de animales transgénicos (v. capítulo 7) y las técnicas radiológicas no invasivas, están ayudando a establecer vínculos, aunque todavía queda mucho por andar.

[1]Son, por así decirlo, voces de las profundidades, que hacen que estemos tristes o alegres, somnolientos o despiertos, precavidos o alocados, enérgicos o vagos, aunque no sabemos cuáles son sus motivos, algo parecido a lo que sucede con la enfermedad mental.

Se pueden encontrar más detalles sobre el contenido de este capítulo en Nestler et al. (2008) e Iversen et al. (2009).

NORADRENALINA

Los procesos básicos responsables de la síntesis, almacenamiento y liberación de la noradrenalina son similares en el SNC y en la periferia (capítulo 14). En el SNC, la inactivación de la noradrenalina liberada se produce a través de la recaptación neuronal o a través del metabolismo, en buena medida por medio de la vía mediada por la *monoaminooxidasa,* la *aldehído reductasa* y la *catecol-O-metiltransferasa* para formar el metabolito 3-hidroxi-4-metoxifenilglicol (MHPG) (v. fig. 14.4).

VÍAS NORADRENÉRGICAS EN EL SNC

Aunque ya en los años cincuenta comenzó a sospecharse la función transmisora de la noradrenalina en el encéfalo, el análisis detallado de su distribución neuronal tuvo que esperar hasta la descripción realizada por Falck y Hillarp de una técnica basada en la formación de un derivado fluorescente de las catecolaminas cuando los tejidos se exponen al formaldehído. Se hicieron entonces mapas detallados de las vías de las neuronas noradrenérgicas, dopaminérgicas y serotoninérgicas en animales de laboratorio, que posteriormente se confirmaron en cerebros humanos. Los cuerpos celulares de las neuronas noradrenérgicas se agrupan en pequeños núcleos situados en la *protuberancia* y el *bulbo raquídeo,* desde donde envían axones con extensas ramificaciones hacia otras muchas partes del encéfalo y la médula espinal (fig. 39.1). El grupo más importante es el *locus coeruleus* (LC), localizado en la protuberancia. Aunque en el ser humano solo contiene unas 10.000 neuronas, los axones, que forman un *haz prosencefálico medial* bien definido, acaban en muchos millones de terminaciones nerviosas noradrenérgicas distribuidas por toda la corteza, el hipocampo, el tálamo, e hipotálamo y el cerebelo. Estas terminaciones nerviosas no establecen contactos sinápticos claramente diferenciados, sino que parecen liberar el transmisor de una manera difusa. El LC también se proyecta a la médula espinal y participa en el control descendente de las vías del dolor (capítulo 42).

Otras neuronas noradrenérgicas se sitúan cerca del LC en la protuberancia y se proyectan a la amígdala, el hipotálamo, el hipocampo y otras partes del prosencéfalo, así como a la médula espinal. Hay también otro grupo más pequeño de neuronas adrenérgicas cuyos cuerpos celulares se encuentran en una situación más ventral del tronco del encéfalo. Estas células contienen feniletanolamina *N*-metiltransferasa, la enzima que convierte la noradrenalina en adrenalina (v. capítulo 14), y se proyectan principalmente a la protuberancia, el bulbo raquídeo y el hipotálamo. Los conocimientos sobre estas últimas neuronas son muy escasos, pero se cree que son importantes para el control cardiovascular.

ASPECTOS FUNCIONALES

Con excepción del receptor adrenérgico β_3, todos los receptores adrenérgicos (α_{1A}, α_{1B}, α_{1C}, α_{2A}, α_{2B}, α_{2C}, β_1 y β_2) son expresados en el SNC (v. Bylund, 2007). Son receptores acoplados a proteínas G que interactúan con diversos mecanismos efectores

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

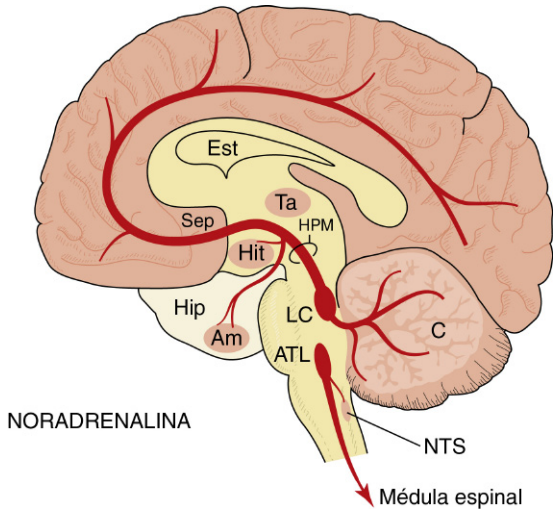


Fig. 39.1 Esquema de las vías de la noradrenalina en el encéfalo. La localización de los principales grupos de cuerpos celulares y de haces de fibras se representa en rojo. Las áreas sombreadas corresponden a la localización de las terminaciones noradrenérgicas. Am, núcleo amigdalino; ATL, área tegmentaria lateral, parte de la formación reticular; C, cerebelo; Est, cuerpo estriado; Hip, hipocampo; Hit, hipotálamo; HPM, haz prosencefálico medial; LC, *locus coeruleus*; NTS, núcleo del tracto solitario [núcleo sensitivo del vago]; Sep, *septum;* Ta, tálamo.

(v. tabla 14.1). El papel de los receptores α_1 en el SNC no se conoce bien. Están ampliamente distribuidos, localizados tanto en neuronas postsinápticas como en células gliales, y pueden verse implicados en el control motor, la capacidad cognitiva y el miedo. Los receptores adrenérgicos α_2 se localizan en las neuronas noradrenérgicas (en las regiones somatodendríticas y en las terminaciones nerviosas donde funcionan como autorreceptores inhibidores), así como en neuronas postsinápticas no noradrenérgicas. Participan en el control de la presión arterial (v. más adelante), la sedación (agonistas α_2 como la **medetomidina** se utilizan como anestésicos en la práctica veterinaria) y la analgesia. Los receptores β_1 se encuentran en la corteza, el cuerpo estriado y el hipocampo, en tanto que los receptores β_2 se hallan mayoritariamente en el cerebelo. Se han relacionado con los efectos a largo plazo de los fármacos antidepresivos, aunque el mecanismo de esta implicación es desconocido (v. capítulo 47).

La investigación sobre el **idazoxano,** antagonista del receptor adrenérgico α_2, ha dado lugar a la identificación de otros supuestos «receptores» de imidazolina (v. Head y Mayorov, 2006). Se trata del receptor I_1, que interviene en el control central de la presión arterial (v. capítulo 22); del receptor I_2, sitio de unión alostérico en la monoaminooxidasa, y del receptor I_3, presente en el páncreas y con participación en la regulación de la secreción de insulina.

Alerta y estado de ánimo

El LC, que es el origen de la mayor parte de la noradrenalina liberada en el encéfalo, es el núcleo que ha recibido más atención, ya que en él se puede medir la actividad neuronal mediante electrodos implantados. Las neuronas del LC permanecen silentes durante el sueño y su actividad aumenta con la activación conductual. Los estímulos de tipo desconocido o amenazante para «despertar» excitan a estas neuronas con mucha mayor eficacia que los estímulos familiares. Los fármacos del tipo de la anfetamina, que liberan catecolaminas en el encéfalo, incrementan la vigilia, el estado de alerta y la actividad exploradora (aunque, en este caso, los impulsos eferentes de las neuronas del LC disminuyen a causa de mecanismos de retroalimentación; v. capítulo 48).

Existe una íntima relación entre el estado de ánimo y el de alerta; las personas deprimidas suelen estar aletargadas y apenas responden a los estímulos externos. La hipótesis catecolamínica de la depresión (v. capítulo 47) propone que la depresión se debe a una deficiencia funcional de noradrenalina en determinadas regiones encefálicas, mientras que la manía sería el resultado de un exceso de este transmisor. No obstante, esta idea sigue siendo controvertida y observaciones posteriores indican que la 5-HT podría ser más importante que la noradrenalina en lo que al estado de ánimo se refiere.

Regulación de la presión arterial

La acción de los fármacos hipotensores, como la **clonidina** y la **metildopa** (v. capítulos 14 y 22), que reducen la descarga de los nervios simpáticos procedentes del SNC, respalda la participación de las sinapsis noradrenérgicas, tanto centrales como periféricas, en el control de la presión arterial. Estos fármacos producen hipotensión cuando se inyectan de forma directa en el bulbo raquídeo o el cuarto ventrículo en cantidades muy inferiores a las requeridas para conseguir el mismo efecto cuando el fármaco se administra por vía sistémica. La noradrenalina y otros agonistas del receptor adrenérgico α_2 tienen el mismo efecto cuando se inyectan localmente. Es probable que las sinapsis noradrenérgicas del bulbo formen parte de la vía refleja barorreceptora, ya que la estimulación o el antagonismo de los receptores adrenérgicos α_2 en esta parte del encéfalo ejercen un potente efecto sobre la actividad de los reflejos barorreceptores.

Tanto las fibras noradrenérgicas ascendentes que se dirigen hacia el hipotálamo como las descendentes que viajan por la región del asta lateral de la médula espinal actúan aumentando la descarga simpática en la periferia. Se propuso que estas neuronas reguladoras podrían liberar adrenalina, en lugar de noradrenalina, dado que la inhibición de la feniletanolamina *N*-metiltransferasa, la enzima que convierte la noradrenalina en adrenalina, interfiere en el reflejo barorreceptor.

La **moxonidina,** de la que se han publicado informes que la consideran un agonista del receptor I_1 con menor actividad en los receptores adrenérgicos α_2, actúa en el SNC para reducir la actividad simpática periférica, con la consiguiente disminución de la resistencia vascular periférica.

DOPAMINA

La dopamina es especialmente importante para la neurofarmacología, ya que interviene en varios trastornos frecuentes de la función encefálica, sobre todo en la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia y el trastorno de déficit de atención, así como en la dependencia de drogas y en algunas enfermedades endocrinas. Muchos de los fármacos utilizados en la clínica para tratar estos cuadros actúan sobre la transmisión dopaminérgica.

La distribución de la dopamina en el encéfalo es más limitada que la de la noradrenalina. Abunda principalmente en el *cuerpo estriado,* una parte del sistema motor extrapiramidal que interviene en la coordinación de los movimientos (v. capítulo 40); también se halla en concentraciones elevadas en otras zonas de la corteza frontal, el sistema límbico y el hipotálamo (donde su liberación hacia la sangre hipofisaria inhibe la secreción de prolactina; capítulo 33).

La síntesis de dopamina sigue la misma vía que la de noradrenalina (v. fig. 14.2 fig. 14.2), es decir, conversión de la tirosina en dopa (que es el paso limitante de la velocidad de síntesis), seguida de una descarboxilación para formar dopamina. Las neuronas dopaminérgicas carecen de dopamina β-hidroxilasa, por lo que no pueden convertir la dopamina en noradrenalina.

La noradrenalina en el SNC

- Los mecanismos de síntesis, almacenamiento, liberación y recaptación de la noradrenalina en el sistema nervioso central (SNC) son esencialmente iguales a los de la periferia; lo mismo sucede con los receptores (capítulo 14).
- Los cuerpos celulares noradrenérgicos se agrupan en núcleos bien definidos, sobre todo en la protuberancia y el bulbo raquídeo, de los que el *locus coeruleus* es uno de los más importantes.
- Las vías noradrenérgicas, que se distribuyen principalmente en el haz prosencefálico medial y en los fascículos espinales descendentes, terminan de manera difusa en la corteza, el hipocampo, el hipotálamo, el cerebelo y la médula espinal.
- Las acciones de la noradrenalina en el SNC están mediadas por receptores α_1, α_2, β_1 y β_2.
- Se cree que la neurotransmisión noradrenérgica es importante para:
  - El sistema de «excitación» que controla la vigilia y el estado de alerta.
  - La regulación de la presión arterial.
  - El control del estado de ánimo (su deficiencia funcional contribuye a la depresión).
- Los psicofármacos que actúan en parte o principalmente sobre la transmisión noradrenérgica en el SNC comprenden: antidepresivos, **cocaína** y **anfetamina.** Algunos antihipertensivos (p. ej., **clonidina, metildopa**) actúan fundamentalmente sobre la transmisión noradrenérgica en el SNC.

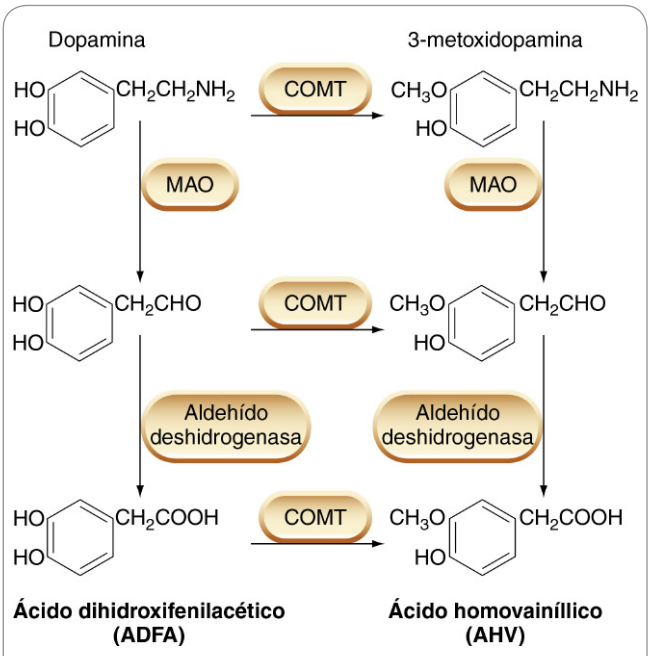


Fig. 39.2 Principales vías del metabolismo de la dopamina en el encéfalo. COMT, catecol-*O*-metiltransferasa; MAO, monoaminooxidasa.

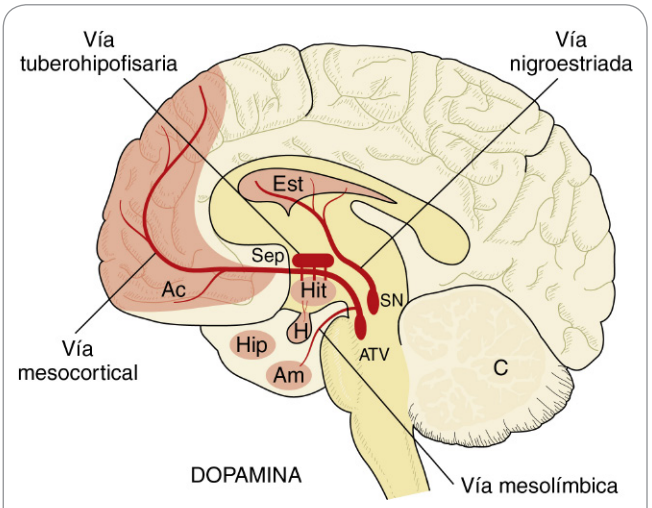


Fig. 39.3 Esquema de las vías de la dopamina en el encéfalo, dibujado igual que en la figura 39.1. Se muestra la hipófisis (H) inervada por fibras dopaminérgicas procedentes del hipotálamo. Ac, núcleo *accumbens;* ATV, área tegmentaria ventral; SN, sustancia negra; las demás abreviaturas como en la figura 39.1.

Tras su liberación en las terminaciones nerviosas, vuelve a ser captada en gran medida gracias a un transportador específico que pertenece a la extensa familia de transportadores de monoaminas (v. capítulo 14). En su metabolismo intervienen la monoaminooxidasa y la catecol *O*-metiltransferasa (fig. 39.2) y los productos finales más importantes son el *ácido dihidroxifenilacético* (ADFA) y el *ácido homovainíllico* (AHV, el derivado metoxi del ADFA). La determinación de AHV encefálico se emplea a menudo en experimentos con animales como índice del recambio de dopamina. Los fármacos que estimulan la liberación de dopamina incrementan el AHV, muchas veces sin modificar la concentración de dopamina. El ADFA y el AHV, junto con sus conjugados sulfato, se excretan por la orina, lo que proporciona un índice de la liberación de dopamina en el ser humano.

La **6-hidroxidopamina,** que destruye selectivamente las terminaciones nerviosas dopaminérgicas, es una sustancia utilizada habitualmente en investigación. Se une al transportador de dopamina y se convierte en un metabolito reactivo que provoca citotoxicidad oxidativa.

VÍAS DOPAMINÉRGICAS EN EL SNC

Hay cuatro vías dopaminérgicas principales en el encéfalo (fig. 39.3).

1. La **vía nigroestriada,** responsable de alrededor del 75% de toda la dopamina del encéfalo, está compuesta por los cuerpos celulares presentes en buena medida en la sustancia negra, cuyos axones terminan en el cuerpo estriado. Estas fibras, junto con otras que contienen monoaminas, forman el haz prosencefálico medial. La imagen presentada en la figura 39.4, obtenida por inyección de un derivado de dopa que contiene flúor radiactivo y detección de la radiactividad 3 h más tarde con tomografía por emisión de positrones, revela la abundancia de neuronas que contienen dopamina en el estriado humano.
2. La **vía mesolímbica,** cuyos cuerpos celulares se localizan en el área tegmentaria ventral (ATV) del mesencéfalo, adyacente a la sustancia negra, y cuyas fibras se proyectan por el haz prosencefálico medial hacia distintas zonas del sistema límbico, especialmente al *núcleo accumbens* y la *amígdala.*
3. La **vía mesocortical,** cuyos cuerpos celulares se sitúan en el ATV y que se proyectan a través del haz prosencefálico medial hacia la corteza frontal.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

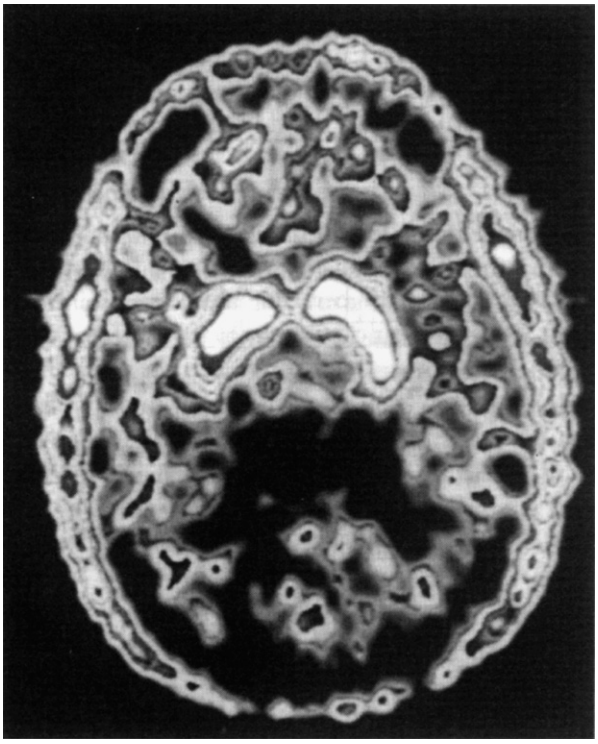


Fig. 39.4 Dopamina en los núcleos de la base de un ser humano. Se inyectó 5-fluorodopa marcada con un isótopo emisor de positrones, ^{18}F, que se localizó 3 h más tarde mediante la técnica de tomografía por emisión de positrones. El isótopo se acumuló (áreas blancas) en el sistema de neuronas captadoras de dopa de los núcleos de la base y en menor medida en la corteza frontal. También aparece en el cuero cabelludo y los músculos temporales. *(Tomado de Garnett ES et al. Nature 305, 137-138.)*

4. El **sistema tuberohipofisario** (o **tuberoinfundibular**) es un grupo de neuronas cortas, que se dirige desde la porción ventral del hipotálamo a la eminencia media y la hipófisis, regulando algunas de sus secreciones.

También hay neuronas dopaminérgicas en otras regiones del encéfalo y en la retina. Para acceder a una descripción más completa consúltese el estudio de Björklund y Dunnet (2007). Las funciones de las principales vías dopaminérgicas se analizan más adelante.

RECEPTORES DE DOPAMINA

En un principio se distinguieron dos tipos de receptores, D_1 y D_2, según sus características farmacológicas y bioquímicas. La clonación de genes amplió el número de subgrupos, que se extienden ahora de D_1 a D_5. En la actualidad, la familia D_1 original comprende D_1 y D_5, mientras que la familia D_2, que tiene una mayor importancia farmacológica en el SNC, está formada por D_2, D_3 y D_4 (tabla 39.1). Más tarde se identificaron las variantes de corte y empalme alternativo que originan las formas larga y corta de D_2, y polimorfismos genéticos, sobre todo de D_4.

▼ Todos ellos pertenecen a la familia de receptores de membrana acoplados a proteínas G descritos en el capítulo 3. Los receptores D_1 y D_5 se acoplan a través de G_s para estimular la adenilato ciclasa y activar la proteína cinasa A (PKA). La PKA media muchos de los efectos de estos dos receptores mediante la fosforilación de múltiples proteínas, como canales de sodio, potasio y calcio activados por voltaje, además de receptores ionótropos de glutamato y de GABA. Los receptores D_2, D_3 y D_4 se acoplan a través de G_i/G_0 y activan canales de potasio, inhibiendo canales de calcio y la adenilato ciclasa. Además, también afectan a otras cascadas de segundos mensajeros

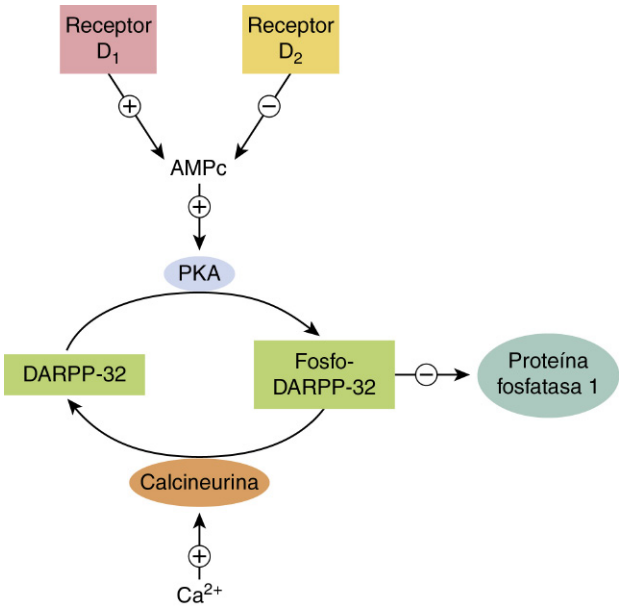


Fig. 39.5 La importancia de la fosfoproteína específica de las neuronas DARPP-32 en la transmisión de señales de los receptores de dopamina (v. texto). PKA, proteína cinasa A.

celulares (v. capítulo 3). Un elemento muy interesante de la vía de transducción de la señal dopaminérgica es la proteína DARPP-32 (*fosfoproteína de 32 kDa regulada por dopamina y AMPc,* también conocida por *subunidad 1B reguladora de la proteína fosfatasa 1;* v. Girault y Greengard, 2004), expresada abundantemente en las neuronas sensibles a dopamina. Cuando se produce un aumento de AMPc intracelular por activación de los receptores D_1 y de proteína cinasa A, se produce la fosforilación de DARPP-32 (fig. 39.5). La DARPP-32 fosforilada se comporta como un inhibidor de la proteína fosfatasa 1, lo que se coordina con las proteína cinasas y facilita la fosforilación de las proteínas, representando un mecanismo de amplificación eficaz. Por lo general, la activación de los receptores D_2 se opone a los efectos de la activación de los receptores D_1.

Los receptores de dopamina se expresan en áreas encefálicas delimitadas, pero superpuestas. Los receptores D_1 son más abundantes y dispersos en las zonas que reciben inervación dopaminérgica (es decir, el estriado, el sistema límbico, el tálamo y el hipotálamo; v. fig. 39.3) y lo mismo sucede con los receptores D_2, aunque estos también se encuentran en la hipófisis. Los receptores D_2 no solo se encuentran en las neuronas dopaminérgicas (cuerpos celulares, dendritas y terminaciones nerviosas), donde actúan como autorreceptores inhibidores, sino también en las neuronas no dopaminérgicas (v. De Mei et al., 2009). Los receptores D_3 se expresan en el sistema límbico, pero no en el estriado. La expresión del receptor D_4 es mucho más débil, principalmente en la corteza y el sistema límbico.

Al igual que otros muchos transmisores y moduladores, la dopamina actúa tanto en localizaciones presinápticas como postsinápticas. Los receptores D_2 presinápticos actúan como autorreceptores en neuronas dopaminérgicas, por ejemplo las del estriado y el sistema límbico, donde actúan inhibiendo la síntesis y la liberación de dopamina. Los antagonistas de esta última bloquean dichos receptores, favoreciendo así la síntesis y liberación de dopamina, con la consiguiente acumulación de sus metabolitos en estas zonas del encéfalo. También incrementan la velocidad de emisión de impulsos en las neuronas dopaminérgicas, probablemente por un bloqueo de la retroalimentación somatodendrítica mediada por dopamina de liberación local. Los receptores D_2 inhibidores también están presentes en los terminales nerviosos glutamatérgicos, GABAérgicos y colinérgicos.

Tabla 39.1 Receptores de dopamina

	Misión funcional	Tipo D_1		Tipo D_2		
		D_1	D_5	D_2	D_3	D_4
Distribución						
Corteza	Alerta, estado de ánimo	+++	–	++	–	+
Sistema límbico	Emociones, conductas estereotipadas	+++	+	++	+	+
Estriado	Secreción de prolactina	+++	+	++	+	+
Hipotálamo ventral e hipófisis anterior	Secreción de prolactina	–	–	++	+	–
Agonistas						
Dopamina		+ (baja potencia)		+ (alta potencia)		
Apomorfina		AP (baja potencia)		+ (alta potencia)		
Bromocriptina		AP (baja potencia)		+ (alta potencia)		
Quinpirol		Inactivo		Activo		
Antagonistas						
Clorpromacina		++	++	++	++	++
Haloperidol		++	+	+++	++	+++
Espiperona		++	–	+++	+++	+++
Sulpirida		–	–	++	++	+
Clozapina		+	+	+	+	++
Aripiprazol		–	–	+++ (AP)	–	++
Racloprida		–	–	+++	++	+
Transducción de la señal		Acoplado a G_s; activa la adenilato ciclasa		Acoplado a G_i/G_o; inhibe la adenilato ciclasa, activa canales de K^+, inhibe canales del Ca^{2+} y también puede activar la fosfolipasa C		
Efecto		Principalmente inhibición postsináptica		Inhibición pre- y postsináptica Estimulación/inhibición de la liberación de hormonas		

AP, agonista parcial.
Los datos de afinidad se basan en la base de datos de la guía farmacológica de la IUPHAR/BPS (www.guidetopharmacology.org)

Los receptores de dopamina intervienen asimismo en varios efectos periféricos (mediados por los receptores D_1), en especial, la vasodilatación renal y el aumento de la contractilidad del miocardio (la propia dopamina se emplea clínicamente para tratar el choque circulatorio; v. capítulo 22).

ASPECTOS FUNCIONALES

En líneas generales, las funciones de las vías dopaminérgicas se dividen en:

- Control motor (sistema nigroestriado).
- Efectos sobre la conducta (sistemas mesolímbico y mesocortical).
- Control hormonal (sistema tuberohipofisario).

Dopamina y sistemas motores

En 1968, Ungerstedt demostró que la ablación bilateral de la sustancia negra de la rata, con destrucción de las neuronas nigroestriadas, provoca una profunda catalepsia en la que los animales quedan inactivos hasta que mueren por inanición, a menos que se les alimente de forma artificial. La enfermedad de Parkinson (capítulo 40) es un trastorno del control motor asociado a una deficiencia de dopamina en la vía nigroestriada.

En el tratamiento de los trastornos del SNC, a menudo se desea que un determinado tipo de receptor sea activado o inhibido solamente en una parte del encéfalo, pero el problema estriba en que los fármacos rara vez son selectivos para ciertas áreas encefálicas y afectarán a un tipo determinado de receptor por todo el encéfalo. Por ejemplo, numerosos antipsicóticos (v. capítulo 46) son antagonistas de los receptores D_2 y ejercen un efecto beneficioso bloqueando estos receptores en la vía mesolímbica. Sin embargo, sus propiedades antagonistas de D_2 dan lugar, asimismo, a su principal efecto adverso, consistente en causar trastornos del movimiento al bloquear también los receptores D_2 en la vía nigroestriada.

Efectos sobre la conducta

La administración de **anfetamina** a ratas, con la consiguiente liberación tanto de dopamina como de noradrenalina, interrumpe la conducta normal de estos animales (exploración y acicalamiento) e induce la aparición de una conducta «estereotipada» repetitiva (levantarse, roer, etc.) no relacionada con estímulos externos. Estos trastornos motores inducidos por la anfetamina en ratas, probablemente reflejo de la hiperactividad en el sistema dopaminérgico nigroestriado, son contrarrestados por los antagonistas de la dopamina y por la destrucción de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

cuerpos celulares que contienen dopamina en el mesencéfalo, pero no por los fármacos que inhiben el sistema noradrenérgico.

La **anfetamina** y la **cocaína** (que actúan inhibiendo el transportador de dopamina) y otras drogas adictivas (capítulo 49) activan las vías dopaminérgicas mesolímbicas de «recompensa» que producen sensación de euforia en los humanos. Parece que el principal receptor implicado es el D_1 y los ratones transgénicos carentes de este receptor se comportan como si presentaran una desmotivación general, con disminución de la ingestión alimentaria e insensibilidad a la anfetamina y la cocaína.

Función neuroendocrina

La vía dopaminérgica tuberohipofisaria (v. fig. 39.3) participa en el control de la secreción de prolactina. El hipotálamo secreta varios mediadores (péptidos pequeños en su mayoría; v. capítulo 33) que controlan la secreción de distintas hormonas en la hipófisis. Uno de ellos es la dopamina, caracterizada por un efecto inhibidor sobre la liberación de prolactina. Este sistema tiene importancia clínica, ya que muchos antipsicóticos (v. capítulo 46) bloquean los receptores D_2 e incrementan la secreción de prolactina, lo que puede dar lugar a desarrollo mamario y producción de leche, incluso en los varones. En la clínica se utiliza la **bromocriptina,** un agonista del receptor de dopamina derivado del cornezuelo del centeno, para inhibir la secreción de prolactina por los tumores hipofisarios.

La dopamina aumenta la liberación de hormona del crecimiento en las personas normales pero, paradójicamente, la bromocriptina inhibe la secreción excesiva responsable de la acromegalia (posiblemente porque desensibiliza a los receptores de dopamina, lo que contrasta con la liberación fisiológica de dopamina, que es pulsátil) y esto tiene un efecto terapéutico útil siempre que se administre antes de que haya tenido lugar un crecimiento excesivo. En este momento se emplea poco porque existen fármacos más eficaces (v. capítulo 33). La bromocriptina y otros agonistas de la dopamina, como la **cabergolina,** potencian la libido y la actividad sexual.

Vómitos

Los datos farmacológicos respaldan la intervención de las neuronas dopaminérgicas en la producción de las náuseas y los vómitos. Así, casi todos los agonistas del receptor de dopamina (p. ej., bromocriptina) y otros fármacos que favorecen la liberación de dopamina en el encéfalo (p. ej., **levodopa;** capítulo 40) causan náuseas y vómitos como efectos secundarios, mientras que muchos antagonistas de la dopamina (p. ej., fenotiacinas, **metoclopramida;** v. capítulo 30) tienen actividad antiemética. En la región del bulbo raquídeo asociada al inicio del vómito (zona gatillo quimiorreceptora) (capítulo 30) existen receptores D_2 que se cree participan en este efecto.

La dopamina en el SNC

- La dopamina es un neurotransmisor, además de ser el precursor de la noradrenalina. Se degrada de forma muy parecida a la noradrenalina, produciendo sobre todo ácido dihidroxifenilacético y ácido homovainíllico, que se excretan por la orina.
- Hay cuatro vías dopaminérgicas principales:
  - La vía nigroestriada, importante para el control motor.
  - La vía mesolímbica, que se origina en grupos de células del mesencéfalo y se dirige hacia el sistema límbico, en especial al núcleo *accumbens*, interviene en las emociones y en los sistemas de recompensa inducidos por drogas.
  - La vía mesocortical, que se dirige desde el mesencéfalo a la corteza, interviene en las emociones.
  - Las neuronas tuberohipofisarias que conectan el hipotálamo con la hipófisis, regulando las secreciones de esta última.
- Existen cinco subtipos de receptores de dopamina. Los receptores D_1 y D_5 están relacionados con la estimulación de la adenilato ciclasa. Los D_2, D_3 y D_4 intervienen en la activación de canales de K^+ y la inhibición de canales de Ca^{2+}, así como en la inhibición de la adenilato ciclasa.
- Los receptores D_2 pueden intervenir en los síntomas positivos y los D_1 en los síntomas negativos de la esquizofrenia.
- La enfermedad de Parkinson se asocia a una deficiencia de neuronas dopaminérgicas nigroestriadas.
- La dopamina regula la liberación de hormonas de la adenohipófisis, sobre todo la de prolactina (inhibiéndola) y hormona del crecimiento (estimulándola).
- La dopamina actúa sobre la zona gatillo quimiorreceptora, lo que provoca náuseas y vómitos.

5-HIDROXITRIPTAMINA

La localización y las funciones de la 5-HT (serotonina) en la periferia se estudiaron en el capítulo 15. El interés por la 5-HT como un posible transmisor en el SNC data de 1953, cuando Gaddum observó que la **dietilamida del ácido lisérgico** (LSD), una droga conocida como un potente alucinógeno (v. capítulo 48), actuaba como antagonista de la 5-HT en los tejidos periféricos y propuso que sus efectos centrales podrían estar relacionados con esta acción. Pocos años después se demostró la presencia de 5-HT en el encéfalo. Aunque el contenido encefálico apenas representa el 1% de la cantidad total existente en el organismo, esta sustancia es un transmisor importante en el SNC (v. Iversen et al., 2009; Muller y Jacobs, 2009). La 5-HT interviene en diversos procesos fisiológicos, entre los que se cuentan el sueño, el apetito, la termorregulación y la percepción del dolor, así como en el desarrollo de alteraciones como migraña, depresión, manía, ansiedad, trastornos obsesivo-compulsivos, esquizofrenia, autismo y drogadicción.

La síntesis, almacenamiento y liberación de 5-HT son similares a los de la noradrenalina. Su precursor es el triptófano, un aminoácido derivado de las proteínas de la dieta cuya concentración plasmática varía de manera considerable según el aporte alimentario y la hora del día. La 5-HT no atraviesa la barrera hematoencefálica y es sintetizada en el SNC. Las neuronas captan el triptófano de manera activa y lo convierten en 5-hidroxitriptófano (v. fig. 15.1) por intervención de la triptófano hidrolasa; a continuación, una aminoácido descarboxilasa inespecífica lo convierte en 5-HT. La ***p*-clorofenilalanina** (PCPA) inhibe de forma selectiva e irreversible a la triptófano hidrolasa. Parece que los principales procesos reguladores de la síntesis de 5-HT son la disponibilidad de triptófano y la actividad de la triptófano hidroxilasa. La descarboxilasa es muy semejante, si no idéntica, a la dopa descarboxilasa y no interviene en la regulación de la síntesis de 5-HT. Tras su liberación, la 5-HT se recupera en gran parte mediante recaptación neuronal, por medio de un transportador específico (v. capítulo 3) similar –aunque no idéntico– a los que captan noradrenalina y dopamina. La recaptación de 5-HT es inhibida específicamente por los *inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina* (ISRS), como la **fluoxetina,** y por muchos de los fármacos que inhiben la recaptación de catecolaminas (p. ej. *antidepresivos tricíclicos*). Los ISRS (v. capítulos 44 y 47) constituyen un grupo importante de fármacos tanto antidepresivos como ansiolíticos. La degradación de la 5-HT depende de manera casi exclusiva de la monoaminooxidasa (v. fig. 15.1), que la convierte en 5-hidroxiindolacetaldehído; la mayor parte de este, tras una deshidrogenación, pasa a ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) y se excreta por la orina.

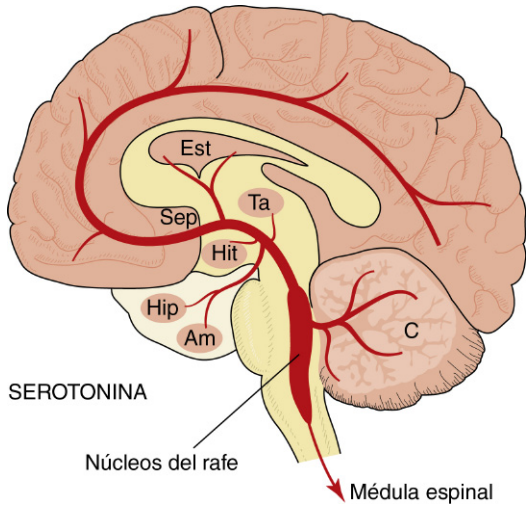


Fig. 39.6 Esquema de las vías de la 5-hidroxitriptamina en el encéfalo, dibujado igual que en la figura 39.1. Abreviaturas como en la figura 39.1.

VÍAS DE LA 5-HT EN EL SNC

La distribución de las neuronas que contienen 5-HT (fig. 39.6) es análoga a la de las neuronas noradrenérgicas. Sus cuerpos celulares se agrupan en la protuberancia y la parte superior del bulbo raquídeo, cerca de la línea media (rafe), por lo que a menudo se conocen como núcleos del rafe. Los núcleos en situación rostral se proyectan a través del haz prosencefálico medial a muchas zonas de la corteza, el hipocampo, los núcleos de la base, el sistema límbico y el hipotálamo. Las células más caudales se proyectan al cerebelo, el bulbo raquídeo y la médula espinal.

RECEPTORES DE LA 5-HT EN EL SNC

Los tipos principales de receptores de la 5-HT se muestran en la tabla 15.1. Todos son receptores acoplados a proteínas G, salvo 5-HT_3, que es un canal catiónico controlado por ligandos (v. más adelante). Todos se expresan en el SNC y sus funciones se han estudiado con detalle. Con 14 subtipos identificados, más numerosas variantes de corte y empalme y un gran número de fármacos de especificidad relativamente escasa, no resulta fácil asignar una función claramente delimitada a cada uno de ellos.

Pueden efectuarse algunas generalizaciones:

- Los efectos de los receptores 5-HT_1 (5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E}, 5-HT_{1F})[2] son de predominio inhibidor. Los receptores 5-HT_{1A} se expresan como autorreceptores somatodendríticos para las neuronas 5-HT en los núcleos del rafe y su efecto autoinhibidor tiende a limitar la frecuencia de los impulsos emitidos por estas células. Su distribución es amplia en el sistema límbico y parecen ser un diana importante de los fármacos utilizados para tratar la ansiedad y la depresión (v. capítulos 44 y 47). Los receptores 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D} se expresan sobre todo como receptores inhibidores presinápticos en las terminaciones nerviosas que contienen 5-HT y en otras, en los núcleos de la base y la corteza. Los agonistas que actúan sobre los receptores 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D}, como el **sumatriptán,** se emplean para tratar la migraña (v. capítulo 15).
- Los receptores 5-HT_2 (5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} y 5-HT_{2C}) abundan en la corteza y en el sistema límbico, donde se localizan tanto presináptica como postsinápticamente. Pueden ejercer efectos excitadores o inhibidores potenciando la liberación de glutamato y GABA. Se cree que constituyen la diana de ciertos antidepresivos (v. capítulo 47) y antipsicóticos (v. capítulo 46), así como de algunos alucinógenos (v. capítulo 48). La **lorcaserina,** agonista 5-HT_{2c}, es un fármaco antiobesidad (v. capítulo 32). El uso de antagonistas de los receptores 5-HT_2 en el tratamiento de la migraña, como la **metisergida,** se analiza en el capítulo 15.
- Los receptores 5-HT_3 son canales catiónicos pentaméricos controlados por ligandos, que pueden ser complejos homoméricos o heteroméricos de diferentes subunidades del receptor 5-HT_3 (v. Peters et al., 2005). Las funciones de las subunidades 5-HT_{3A} y 5-HT_{3B} son las que se han estudiado más a fondo; sin embargo, las de las restantes subunidades aún han de ser investigadas más ampliamente (v. Jensen et al., 2008). En el encéfalo, los receptores 5-HT_3 se hallan en el *área postrema* (una región del bulbo que interviene en los vómitos; v. capítulo 30), así como en otras partes del tronco del encéfalo, extendiéndose hasta el asta dorsal de la médula espinal. También se identifican en algunas regiones de la corteza y en el sistema nervioso periférico. Son receptores ionótropos excitadores y sus antagonistas específicos (p. ej., **granisetrón** y **ondansetrón;** v. capítulos 15 y 30) se utilizan para tratar las náuseas y los vómitos.
- Los receptores 5-HT_4 son importantes en el aparato digestivo (v. capítulos 15 y 30), pero también se expresan en el encéfalo, sobre todo en el sistema límbico, los ganglios basales, el hipocampo y la sustancia negra. Presentan localizaciones tanto presinápticas como postsinápticas. Ejercen un efecto facilitador presináptico, en especial sobre la liberación de acetilcolina, lo que potencia el rendimiento cognitivo (v. capítulo 40). La activación de los receptores 5-HT_4 medulares se opone al efecto de depresión respiratoria inducida por los opioides (v. capítulo 42).
- Hay dos receptores 5-HT_5, 5-HT_{5A} y 5-HT_{5B}. En los humanos solo es funcional el 5-HT_{5A}. Sus antagonistas podrían tener actividad ansiolítica, antidepresiva y antipsicótica.
- Los receptores 5-HT_6 están principalmente en el SNC, especialmente en el hipocampo, la corteza y el sistema límbico. El bloqueo de estos receptores aumenta la liberación de glutamato y de ACh, y sus antagonistas se consideran posibles fármacos para mejorar las funciones cognitivas o aliviar los síntomas de la esquizofrenia.
- Los receptores 5-HT_7 se encuentran en el hipocampo, la corteza, la amígdala, el tálamo y el hipotálamo. Están presentes en los cuerpos celulares y las terminaciones axónicas de las neuronas GABAérgicas. También se expresan en los vasos y el tubo digestivo. Entre las posibles funciones en el SNC destacan la regulación endocrina y térmica, además de la posible implicación en el estado de ánimo, la función cognitiva y el sueño. Se están desarrollando antagonistas selectivos para su uso clínico en diversas indicaciones.

ASPECTOS FUNCIONALES

La localización precisa de las neuronas que contienen 5-HT en el tronco del encéfalo permitió estudiar con detalle su actividad eléctrica y relacionarla con la conducta y otros efectos producidos por fármacos que se cree influyen en la transmisión mediada por esta sustancia. Las células serotoninérgicas

[2]No hay receptor 5-HT_{1C}. El receptor 5-HT_{1C} original se ha reclasificado como 5-HT_{2C}.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

muestran un patrón muy poco habitual de descargas lentas y muy regulares y experimentan una potente inhibición por los agonistas del receptor 5-HT_1, lo que indica un mecanismo local de retroalimentación inhibidora.

En los vertebrados, algunas funciones fisiológicas y de la conducta están muy relacionadas con las vías 5-HT, como sucede en concreto con:

- Las alucinaciones y modificaciones de la conducta.
- El sueño, la vigilia y el estado de ánimo.
- La conducta alimentaria.
- El control de la transmisión sensorial (sobre todo vías del dolor; v. capítulo 42).

Efectos alucinatorios

Muchos alucinógenos (p. ej., LSD, capítulo 48) son agonistas de los receptores 5-HT_{2A}. Se ha postulado que la pérdida de la inhibición cortical explicaría tanto el efecto alucinógeno como determinados efectos sobre la conducta observados en animales de experimentación, como las «sacudidas de perro mojado» que aparecen en las ratas cuando se administra un precursor de 5-HT, el 5-hidroxitriptófano (5-HTP). Numerosos antipsicóticos (capítulo 46) son antagonistas de los receptores 5-HT_{2A}, además de antagonistas de los receptores de dopamina D_2. Las propiedades psicoestimulantes de la MDMA («éxtasis»; v. capítulo 48) se deben en parte a su capacidad para liberar 5-HT. La MDMA es captada por el transportador de la serotonina, haciendo que la 5-HT se desplace de las vesículas de almacenamiento, en un mecanismo análogo a la acción de la anfetamina sobre las terminaciones nerviosas noradrenérgicas (capítulo 14).

Sueño, vigilia y estado de ánimo

Las lesiones de los núcleos del rafe o el agotamiento de 5-HT cuando se administra PCPA impiden el sueño en los animales de experimentación, mientras que la microinyección de 5-HT en zonas concretas del tronco del encéfalo induce el sueño. Los antagonistas de los receptores 5-HT_7 inhiben el sueño con «movimientos oculares rápidos» (REM) e incrementan la latencia hasta el inicio del mismo. Sin embargo, los intentos de curar el insomnio en el ser humano administrando precursores de 5-HT (triptófano o 5-hidroxitriptófano) han sido infructuosos. Existen pruebas sólidas de que tanto la 5-HT como la noradrenalina podrían intervenir en el control del estado de ánimo (v. capítulo 47), por lo que en la depresión se ha empleado el triptófano para favorecer la síntesis de 5-HT, aunque con resultados contradictorios.

Alimentación y apetito

En los animales de experimentación, los agonistas de 5-HT_{1A} como la 8-hidroxi-2-(di-n-propilamino)tetralina (8-OH-DPAT) producen una hiperfagia que acaba conduciendo a la obesidad. Los antagonistas que actúan sobre los receptores 5-HT_2, incluidos varios antipsicóticos utilizados clínicamente, también aumentan el apetito y provocan ganancia de peso. En cambio, los antidepresivos que inhiben la recaptación de 5-HT (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; v. capítulo 47) inducen pérdida del apetito, al igual que la **lorcaserina,** agonista de los receptores 5-HT_{2C}.

Transmisión sensorial

Tras las lesiones de los núcleos del rafe o la administración de PCPA, los animales desarrollan respuestas exageradas a muchas formas de estimulación sensorial. Se asustan con mucha mayor facilidad y desarrollan rápidamente respuestas de evitación ante estímulos que normalmente no producirían este efecto. Parece que la capacidad normal para permanecer indiferentes a los impulsos sensoriales poco importantes requiere la integridad de las vías de la 5-HT. La «potenciación sensitiva» originada por las drogas alucinógenas puede deberse en parte al antagonismo de la 5-HT. Esta última también ejerce un efecto inhibidor sobre la transmisión en la vía del dolor, tanto en la médula espinal como en el encéfalo, y existe un efecto sinérgico entre la 5-HT y analgésicos como la **morfina** (v. capítulo 42). Por tanto, el agotamiento de 5-HT producido por la PCPA o las lesiones selectivas de las neuronas descendentes que contienen 5-HT y que viajan por el asta dorsal contrarrestan el efecto analgésico de este opioide, mientras que los inhibidores de la recaptación de 5-HT ejercen el efecto opuesto.

Otras funciones

La 5-HT interviene también en varias funciones endocrinas tales como la regulación de la temperatura corporal, la presión arterial y la función sexual. En Iversen et al. (2009) puede encontrarse más información al respecto.

FÁRMACOS DE APLICACIÓN CLÍNICA

Entre los distintos fármacos utilizados clínicamente que influyen en la transmisión mediada por la 5-HT se encuentran los siguientes:

- Inhibidores selectivos de la recaptación de 5-HT, como la fluoxetina, utilizados como antidepresivos (capítulo 47) y ansiolíticos (capítulo 44).
- Agonistas del receptor 5-HT_{1D}, como el sumatriptán, empleados en el tratamiento de la migraña (capítulo 15).
- Buspirona, un agonista 5-HT_{1A} usado para tratar la ansiedad (capítulo 44).
- Antagonistas del receptor 5-HT_3, como el ondansetrón, utilizados como antieméticos (v. capítulo 30).
- Antipsicóticos (p. ej., clozapina, capítulo 46), cuya eficacia se debe, en parte, a una acción sobre receptores de 5-HT.

ACETILCOLINA

En el SNC existen numerosas neuronas colinérgicas y los procesos básicos de síntesis, almacenamiento y liberación de la ACh son idénticos a los que ocurren en la periferia (v. capítulo 13). Para localizar las neuronas colinérgicas en el encéfalo se utilizan varios marcadores bioquímicos, de los que el más útil es la colina acetiltransferasa –la enzima responsable de la síntesis de ACh–, y los transportadores que captan la colina y empaquetan la ACh, los cuales pueden marcarse con inmunofluorescencia. Los estudios bioquímicos de los precursores y metabolitos de la ACh suelen ser más difíciles que los de otros transmisores de tipo amina debido a que las sustancias importantes, es decir, la colina y el acetato, intervienen en muchos procesos además de en el metabolismo de la ACh.

VÍAS COLINÉRGICAS EN EL SNC

La acetilcolina se encuentra ampliamente distribuida en el encéfalo, de modo que aparece en todas las regiones del prosencéfalo (incluida la corteza), el mesencéfalo y el tronco del encéfalo, siendo muy escasa en el cerebelo. Las neuronas colinérgicas del prosencéfalo y el tronco del encéfalo envían proyecciones difusas a muchas partes del encéfalo (fig. 39.7). Las neuronas colinérgicas prosencefálicas se sitúan en un área aislada, formando los núcleos prosencefálicos magnocelulares (así llamados debido al tamaño llamativamente grande de los cuerpos celulares). La degeneración de uno de ellos, el *núcleo basal de Meynert,* que se proyecta principalmente a la corteza, se relaciona con la enfermedad de Alzheimer (capítulo 40). Otro grupo de neuronas, el *núcleo septohipocámpico,* proporciona los principales impulsos aferentes al hipocampo e interviene en la memoria. Además, y a diferencia de lo que sucede con

La 5-hidroxitriptamina en el SNC

- Los procesos de síntesis, almacenamiento, liberación, recaptación y degradación de 5-hidroxitriptamina (5-HT) en el SNC son muy parecidos a los de la periferia (capítulo 15).
- El factor más importante en la regulación de la síntesis de 5-HT es la disponibilidad de triptófano.
- La excreción urinaria de ácido 5-hidroxiindolacético permite medir el recambio de 5-HT.
- Las neuronas 5-HT se concentran en los núcleos del rafe en la línea media en el tronco del encéfalo, proyectándose de manera difusa a la corteza, el sistema límbico, el hipotálamo y la médula espinal, de manera similar a las proyecciones noradrenérgicas.
- Las funciones de las vías de la 5-HT son:
  - Diversas respuestas conductuales (p. ej., conducta alucinatoria, «sacudidas de perro mojado»).
  - Conducta alimentaria.
  - Control del estado de ánimo y las emociones.
  - Control del sueño/vigilia.
  - Control de las vías sensitivas, incluida la nocicepción.
  - Control de la temperatura corporal.
  - Emesis.
- La 5-HT puede ejercer efectos inhibidores o excitadores en neuronas individuales y actúa tanto en localizaciones presinápticas como postsinápticas.
- Los principales subtipos de receptores (v. tabla 15.1) en el SNC son 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_2, 5-HT_{2C} y 5-HT_3. Las asociaciones entre las funciones fisiológicas y de la conducta con estos receptores se conocen en parte. En el sistema nervioso central existen otros tipos de receptores (5-HT_{4-7}) de función menos conocida.
- Los fármacos que actúan de forma selectiva sobre los receptores o transportadores 5-HT incluyen:
  - **Buspirona,** agonista de los receptores 5-HT_{1A} utilizado en el tratamiento de la ansiedad (v. capítulo 44).
  - «Triptanos» (p. ej., **sumatriptán**), agonistas de 5-HT_{1D} utilizados en el tratamiento de la migraña (v. capítulo 15).
  - Antagonistas 5-HT_2 (p. ej., **pizotifeno**) utilizados en la profilaxis de la migraña (v. capítulo 15).
  - Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (p. ej., **fluoxetina**) utilizados en el tratamiento de la depresión (v. capítulo 47).
  - **Ondansetrón,** antagonista 5-HT_3, utilizado en el tratamiento de los vómitos inducidos por quimioterapia (v. capítulos 15 y 30).
  - **MDMA** (éxtasis), sustrato para el transportador de 5-HT. Desplaza la 5-HT desde las terminaciones nerviosas a los receptores de 5-HT para producir sus efectos de alteración del estado de ánimo (v. capítulo 48).

las vías de las monoaminas, existen muchas interneuronas colinérgicas locales, sobre todo en el cuerpo estriado, que son importantes en relación con la enfermedad de Parkinson y la corea de Huntington (capítulo 40).

RECEPTORES DE ACETILCOLINA

La acetilcolina actúa en el SNC tanto sobre los receptores muscarínicos (acoplados a proteínas G) como sobre los nicotínicos (ionótropos) (v. capítulo 13).

Los receptores muscarínicos de ACh (mAChR) del encéfalo pertenecen predominantemente a la clase M_1 acoplada

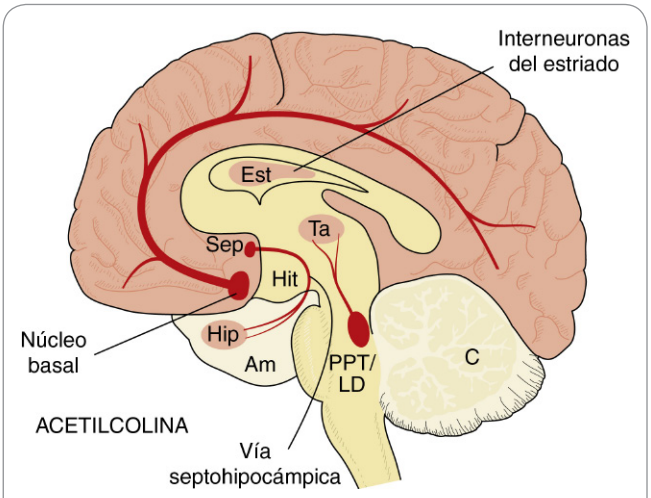


Fig. 39.7 Esquema de las vías de la acetilcolina en el encéfalo, dibujado igual que en la figura 39.1. PPT/LD, núcleos tegmentarios pedunculopontino y laterodorsal; las demás abreviaturas como en la figura 39.1.

a G_q (es decir, a los subtipos M_1, M_3 y M_5; v. capítulo 13). La activación de estos receptores puede dar lugar a la excitación por bloqueo de los canales del K^+ de tipo M (KCNQ/Kv7) (v. Delmas y Brown, 2005). Por otra parte, los receptores M_2 y M_4 acoplados a G_i/G_o son inhibidores por activación de canales de K^+ rectificadores de entrada e inhibición de canales de Ca^{2+} sensibles al voltaje. Los mAChR de las terminaciones colinérgicas funcionan para inhibir la liberación de ACh, y los antagonistas muscarínicos, al bloquear dicha inhibición, incrementan significativamente la propia liberación de ACh. Muchos de los efectos conductuales asociados a las vías colinérgicas parecen producirse por la acción de la ACh sobre los mAChR.

Los receptores nicotínicos de ACh (nAChR) son canales catiónicos controlados por ligandos, permeables a los iones Na^+, K^+ y Ca^+ (v. capítulo 13). Son pentámeros y pueden formarse como combinaciones homoméricas o heteroméricas de subunidades α (α2-7) y β (β2-4) (capítulo 3; v. Gotti et al., 2008) con una amplia distribución en el encéfalo (tabla 39.2). Los subtipos heteroméricos α4β2 y el homomérico α_7 son los que se han caracterizado más ampliamente. La falta de ligandos específicos de subtipo y el hecho de que algunas neuronas expresen múltiples subtipos hacen que la determinación de las funciones de cada subtipo de receptor resulte extremadamente difícil de concretar. La nicotina (v. capítulo 49) ejerce sus efectos centrales por su acción agonista sobre los nAChR.

En su mayor parte, los nAChR se localizan presinápticamente y suelen actuar para facilitar la liberación de otros transmisores como el glutamato, la dopamina y el GABA.[3] En algunas situaciones, se localizan postsinápticamente mediando la transmisión excitadora rápida, como en la periferia.

Muchos de los fármacos que bloquean los nAChR (p. ej., **tubocurarina;** v. capítulo 13) no atraviesan la barrera hematoencefálica, e incluso aquellos que sí lo hacen (p. ej., la **mecamilamina**) solo generan efectos escasos sobre el SNC. Se han obtenido y estudiado varias cepas de ratones transgénicos

[3]En Khahk y Henderson (2000), puede consultarse una descripción del modo en el que los canales presinápticos controlados por ligandos y selectivos para cationes pueden, bajo diferentes circunstancias, facilitar o potenciar la liberación de neurotransmisores.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 39.2 Presencia de receptores nicotínicos con diferente composición de subunidades en determinadas áreas del sistema nervioso central

	Receptores nicotínicos						
Región del encéfalo	***α7***	***α3β2***	***α3β4***	***α4β2***	***α4α5β2***	***α6β2β3***	***α6α4β2β3***
Corteza	+			+	+		
Hipocampo	+		+	+	+		
Cuerpo estriado				+	+	+	+
Amígdala	+			+			
Tálamo				+			
Hipotálamo	+			+			
Sustancia negra	+		+	+	+	+	
Cerebelo	+	+	+	+			
Médula espinal	+	+		+			

Los nAChR que comprenden el α2β2 y el α3β3β4 se hallan en algunas otras áreas del encéfalo.
Datos tomados de Gotti et al., 2006.

defectivos para los nAChR. La deleción de diversos subtipos de nAChR específicos del SNC suele tener escasos efectos, aunque en ocasiones se detecta cierto deterioro de la capacidad cognitiva. Las mutaciones en los nAChR pueden inducir ciertas formas de epilepsia y, en trastornos como la esquizofrenia, el trastorno de déficit de atención e hiperactividad, la depresión y la ansiedad, se registran cambios en la expresión de nAChR que, a veces, se dan también tras la neurodegeneración debida a enfermedad de Alzheimer o de Parkinson.

ASPECTOS FUNCIONALES

Las principales funciones adscritas a las vías colinérgicas se relacionan con la alerta, la recompensa, el aprendizaje y la memoria, y el control motor. Se cree que la proyección colinérgica desde el prosencéfalo ventral a la corteza interviene en la alerta, en tanto que la vía septohipocámpica interviene en el aprendizaje y la memoria a corto plazo (v. Hasselmo, 2006). Las interneuronas colinérgicas del estriado se ven implicadas en el control motor (v. capítulo 40).

Se ha demostrado que los agonistas muscarínicos restauran parcialmente los déficits de aprendizaje y memoria inducidos en animales de experimentación por lesiones en la vía colinérgica septohipocámpica. La **hioscina,** un antagonista muscarínico, induce deterioro de la memoria en humanos y causa amnesia cuando se emplea como medicamento preanestésico. No obstante, en ratones transgénicos defectivos para el receptor M_1 se observa solo un leve deterioro de las funciones de aprendizaje y memoria (v. Wess, 2004).

La nicotina aumenta el estado de alerta y puede potenciar el aprendizaje y la memoria, y lo mismo sucede con varios agonistas sintéticos de los nAChR. Por el contrario, los antagonistas del nAChR activos en el SNC, como la mecamilamina, producen una alteración detectable, aunque ligera, en la memoria y el aprendizaje. Los ratones transgénicos con alteraciones de los nAChR cerebrales solo muestran una leve alteración en las tareas de aprendizaje espacial. En la vía de «recompensa» dopaminérgica del ATV al núcleo *accumbens,* la nicotina afecta a la activación neuronal en el soma celular en el ATV y modula la liberación de dopamina en las terminaciones presentes en el núcleo *accumbens,* modificando así la liberación de dopamina en esta vía de recompensa (v. capítulo 49).

En conclusión, tanto los nAChR como los mAChR cerebrales pueden influir en la memoria y el aprendizaje, mientras que los primeros también pueden intervenir en la provocación de las conductas. Los ratones con defectos del receptor muestran una afectación sorprendentemente leve, lo que sugiere que existen mecanismos alternativos con capacidad de compensar la pérdida de transmisión de señales a través de receptores de ACh.

La importancia de las neuronas colinérgicas en alteraciones neurodegenerativas como la demencia y la enfermedad de Parkinson se trata en el capítulo 40. En el capítulo 49 se describe la implicación de los nAChR en la adicción a la nicotina, y en el 41, su participación en la modulación de la transmisión del dolor en el SNC.

PURINAS

Tanto la adenosina como el ATP actúan como transmisores, moduladores o ambas cosas en el SNC (para una revisión, v. Fredholm et al., 2005; Khakh y North, 2012) igual que lo hacen en la periferia (capítulo 16). La localización de las vías es ardua, ya que las neuronas purinérgicas no son fáciles de identificar con técnicas histoquímicas. Es probable que la adenosina y el ATP actúen como neuromoduladores.

La adenosina se sintetiza dentro de las células a partir del ATP. No se encuentra almacenada en el interior de vesículas, sino que se libera sobre todo mediante un transportador. Dado que la concentración intracelular de ATP (varios mmol/l) supera en mucho a la de adenosina, la conversión de una pequeña proporción de ATP causa un gran aumento de la concentración de adenosina. El ATP se encuentra en vesículas y se libera por exocitosis como un transmisor convencional, pero también puede salir de las células en grandes cantidades en casos de lesión tisular. En concentraciones elevadas, el ATP se puede comportar como una excitotoxina (igual que el glutamato; v. capítulo 40) ocasionando un daño neuronal mayor. También se convierte con rapidez a adenosina, que tiene efecto protector. Estas características del metabolismo de la adenosina indican que su función fundamental consiste

La acetilcolina en el SNC

- La síntesis, almacenamiento y liberación de acetilcolina (ACh) en el sistema nervioso central son esencialmente iguales que en la periferia (capítulo 13).
- La ACh se distribuye ampliamente en el sistema nervioso central (SNC), y sus vías más importantes son:
  - Los núcleos prosencefálicos basales (magnocelulares) que envían proyecciones difusas hacia la mayoría de las estructuras del prosencéfalo, incluida la corteza.
  - La proyección septohipocámpica.
  - Las interneuronas cortas del estriado y del núcleo *accumbens.*
- Algunas enfermedades neurodegenerativas, en especial la demencia y la enfermedad de Parkinson (v. capítulo 40), se asocian a alteraciones de las vías colinérgicas.
- En el SNC existen receptores de ACh tanto nicotínicos como muscarínicos (sobre todo M_1). Los primeros participan en los efectos centrales de la nicotina y se encuentran principalmente en situación presináptica. Existen pocos ejemplos de transmisión mediada por receptores nicotínicos postsinápticos.
- Los receptores muscarínicos parecen intervenir en los principales efectos conductuales asociados a la ACh, actuando sobre todo sobre la excitación, el aprendizaje y la memoria reciente.
- Los antagonistas muscarínicos (p. ej., **hioscina**) provocan amnesia.

en actuar como un mecanismo de seguridad, protegiendo a las neuronas de la lesión cuando existe una amenaza para su viabilidad, por ejemplo en casos de isquemia o actividad convulsiva.

La adenosina induce su efecto por medio de los receptores de adenosina A acoplados a proteínas G (v. capítulo 16). Existen cuatro receptores de adenosina –A_1, A_{2A}, A_{2B} y A_3– distribuidos por el SNC. El efecto global de la adenosina, o el de varios agonistas de los receptores de adenosina, es inhibidor, lo que da lugar a consecuencias como mareo y sedación, descoordinación motora, analgesia y actividad anticonvulsiva. Las xantinas, como la **cafeína** (capítulo 48), que son antagonistas de los receptores A_2, producen un estado de vigilia y alerta.

Hay dos tipos de receptores para el ATP, P2X y P2Y (v. también capítulo 16). Las subunidades del receptor P2X (P2X1-7) son canales catiónicos triméricos controlados por ligando de composición homomérica o heteromérica. Los indicios a favor de que el ATP actúa sobre los receptores P2X postsinápticos para mediar la transmisión sináptica rápida en el encéfalo siguen siendo débiles. Los receptores P2X están localizados en la membrana postsináptica lejos de las áreas de contacto sináptico, en las terminaciones nerviosas y los astrocitos. Al igual que la acetilcolina en los receptores nicotínicos (v. anteriormente), el ATP parece ejercer una acción neuromoduladora actuando sobre los receptores P2X. Hay ocho receptores P2Y,[4] todos ellos acoplados a proteínas G (v. tabla 16.1).

Mientras que existen pocas dudas sobre papel destacado en la función del SNC que desempeña la transmisión de señales purinérgicas, nuestro conocimiento al respecto es aún muy limitado. Se percibe cierto optimismo en que los ligandos de receptores purinérgicos, tanto agonistas como antagonistas, se demuestren útiles para el tratamiento de un amplio espectro de trastornos del SNC (v. Burnstock, 2008; Chen et al., 2013).

HISTAMINA

▼La cantidad de histamina en el encéfalo es muy inferior a la que existe en otros tejidos como la piel o el pulmón, pero no cabe duda de que posee una función como neurotransmisor (v. Brown et al., 2001). Los cuerpos celulares de las neuronas histaminérgicas, que también sintetizan y liberan diversos transmisores más, se limitan a una pequeña parte del hipotálamo y sus axones se dirigen a la práctica totalidad del encéfalo. A diferencia de otros sistemas, no existe un mecanismo de recaptación para la histamina y su acción termina por metilación enzimática.

La histamina actúa sobre cuatro tipos de receptores (H_{1-4}; capítulo 17) en el encéfalo: H_{1-3} están presentes en la mayoría de las regiones encefálicas, mientras que H_4 tiene una distribución más restringida. Todos están acoplados a proteínas G; los receptores H_1, a G_q; H_2, a G_s; y H_3 y H_4, a G_i/G_0. Los receptores H_3 son receptores inhibidores en las neuronas liberadoras de histamina, así como en terminaciones que liberan otros neurotransmisores.

Al igual que otros transmisores de tipo monoamina, la histamina interviene en muchas funciones distintas del SNC. Su liberación sigue un patrón claramente circadiano, en el que las neuronas están activas durante el día y en reposo por la noche. Los receptores H_1 de la corteza y el sistema reticular activador contribuyen a la alerta y la vigilia, y los antagonistas del receptor H_1 producen sedación (v. capítulo 43). Los antihistamínicos se usan mucho en el control de las náuseas y los vómitos, por ejemplo en la cinetosis y en los trastornos del oído medio, así como para inducir el sueño. La actividad reciente de la industria farmacéutica se ha centrado en el desarrollo de antagonistas selectivos del receptor H_3, porque tal vez sean útiles para el tratamiento del deterioro cognitivo asociado a la enfermedad de Alzheimer (v. capítulo 40), la esquizofrenia (v. capítulo 46), el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (v. capítulo 48) y la enfermedad de Parkinson (v. capítulo 40), así como la narcolepsia, la obesidad y el dolor (Leurs et al., 2011).

OTROS MEDIADORES DEL SNC

Pasamos ahora del territorio de la neurofarmacología de las monoaminas «clásicas» a algunas de las ciudades fronterizas que rodean al Salvaje Oeste. Los fármacos útiles son aún escasos y dispersos en este campo, de forma que si la preocupación principal del lector es la farmacología aplicada, podrá pasar sin problemas a la parte siguiente y esperar algunos años hasta que se restablezcan la ley y el orden.

MELATONINA

▼La melatonina (*N*-acetil-5-metoxitriptamina) (revisada por Dubocovich et al., 2003) se sintetiza exclusivamente en la pineal, una glándula endocrina que interviene en el establecimiento del ritmo circadiano. Esta glándula contiene dos enzimas que no existen en ninguna otra parte y que convierten la 5-HT en melatonina, su producto hormonal, mediante acetilación y *O*-metilación.

Existen dos receptores de melatonina bien definidos (MT_1 y MT_2) que son receptores acoplados a proteínas G –ambos a G_i/G_o– y que se localizan principalmente en el encéfalo y la retina, aunque también en tejidos periféricos (v. Jockers et al., 2008). Se ha planteado la

[4]Desafortunadamente, la nomenclatura de los receptores P2Y se ha desarrollado de un modo un tanto caótico. Existen datos convincentes que prueban la existencia de receptores $P2Y_{1,2,4,6,11,12,13}$ y $_{14}$, pero no tanto de los demás subtipos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

posibilidad de que otro tipo de receptor (al que se ha denominado MT_3) sea la enzima quinona reductasa 2 (QR2). La función de la interacción entre la melatonina y la QR2 aún no está clara.

La secreción de melatonina (en todos los animales, con independencia de que sean de hábitos diurnos o nocturnos) es elevada durante la noche y baja durante el día. Este ritmo está controlado por impulsos que llegan desde la retina a través del haz retinohipotalámico noradrenérgico que termina en el núcleo supraquiasmático (NSQ) en el hipotálamo, una estructura a la que suele llamarse «reloj biológico» y que genera el ritmo circadiano. La activación de los receptores MT_1 inhibe a su vez la activación neuronal en el SNC y la secreción de prolactina por la hipófisis. La activación de los receptores MT_2 modifica los ritmos circadianos originados en el SNC. La melatonina tiene propiedades antioxidantes y quizás sea neuroprotectora en las enfermedades de Alzheimer y Parkinson (v. capítulo 40).

Cuando se administra por vía oral se absorbe bien, pero se metaboliza con rapidez y su semivida plasmática es de pocos minutos. Se ha promocionado como un medio para controlar el *jet lag* o para mejorar el rendimiento de los trabajadores que hacen turnos de noche, debido a su capacidad para poner de nuevo en hora el reloj circadiano, pero los análisis detallados no respaldan esta hipótesis (Buscemi et al., 2006). Podría ser útil como tratamiento del insomnio en ancianos y niños autistas con alteraciones del sueño. El **ramelteón,** agonista de los receptores MT_1 y MT_2, se emplea en el tratamiento del insomnio (v. capítulo 44), mientras que la **agomelatina,** con efectos agonistas sobre los receptores MT_1 y MT_2 y efectos antagonistas sobre los receptores $5\text{-}HT_{2C}$, es un nuevo fármaco antidepresivo (v. capítulo 47).

ÓXIDO NÍTRICO

El óxido nítrico (NO) se estudia como mediador periférico en el capítulo 20. Su importancia como mediador químico en el sistema nervioso ha demandado un considerable reajuste en la idea que se tenía sobre la neurotransmisión y la neuromodulación (para una revisión, v. Garhwaite, 2008). Los principales criterios para definir las sustancias transmisoras, es decir, que las neuronas pudieran fabricarlas y almacenarlas, que se liberaran a partir de las neuronas por exocitosis, que interactuaran con receptores de membrana específicos y que existieran mecanismos para su desactivación, no pueden aplicarse al NO. Además, es un gas inorgánico que no se parece en absoluto al tipo de moléculas a las que se estaba acostumbrado. Actualmente, la función mediadora del NO está bien establecida (Zhou y Zhu, 2009). El NO difunde con rapidez a través de las membranas celulares y su acción no está muy localizada. Su semivida depende en gran medida del medio químico y oscila entre segundos en la sangre y varios minutos en los tejidos normales. La velocidad de desactivación del NO (v. capítulo 20, reacción 20.1) aumenta de forma desproporcionada para la concentración de NO, de forma que una concentración baja de este compuesto se comporta de forma relativamente estable. La presencia de superóxido, con el que reacciona el NO (v. más adelante), acorta su semivida de manera considerable.

En el sistema nervioso, la síntesis del NO depende principalmente de la forma neuronal constitutiva de la *sintasa de óxido nítrico* (nNOS; v. capítulo 20), que puede detectarse tanto con técnicas histoquímicas como con inmunomarcado. Se encuentra en alrededor del 2% de las neuronas, tanto en interneuronas cortas como en neuronas de haces largos, de la práctica totalidad de las regiones encefálicas; sus concentraciones son mayores en el cerebelo y el hipocampo. Existe en los cuerpos celulares, las dendritas y las terminaciones axónicas, lo que indica que el NO puede producirse pre- y postsinápticamente. La nNOS depende de la calmodulina y se activa cuando se eleva la concentración intracelular de Ca^{2+}, lo que puede obedecer a muchos mecanismos, entre ellos la conducción de potenciales de acción y la acción de los neurotransmisores, en especial la activación por glutamato de receptores de NMDA permeables al Ca^{2+}. El NO no se almacena, sino que se libera a medida que se produce. Existen muchos estudios que han demostrado que la síntesis de NO aumenta cuando se activan las vías sinápticas, o en otras situaciones, como en la isquemia cerebral (v. capítulo 40).

El óxido nítrico ejerce efectos pre- y postsinápticos sobre las neuronas, además de actuar sobre las células gliales (Garthwaite, 2008). Genera sus efectos siguiendo dos pautas distintas:

1. Por activación de la guanilato ciclasa soluble, con producción de GMPc, que por sí mismo o mediante la activación de la proteína cinasa G puede afectar a canales iónicos de la membrana (Steinert et al., 2010). Este mecanismo de control «fisiológico» funciona con concentraciones bajas de NO (alrededor de 0,1 μmol/l).
2. Por reacción con el radical libre superóxido para generar peroxinitrito, un anión muy tóxico que actúa oxidando varias proteínas intracelulares. Para que esto suceda se requieren las concentraciones de 1-10 μmol/l que aparecen en casos de isquemia cerebral.

Existen pruebas convincentes de que el NO interviene en la plasticidad sináptica (v. capítulo 38), ya que la potenciación y la depresión a largo plazo se reducen o evitan mediante inhibidores de la NOS y tampoco están presentes en los ratones transgénicos en los que se elimina el gen *nNOS*.

Estas mismas pruebas indican que el NO desempeña una función importante en los mecanismos por los que la isquemia causa la muerte de las neuronas (v. capítulo 40). También se ha propuesto su participación en otros procesos, como la neurodegeneración de la enfermedad de Parkinson, la demencia senil y la esclerosis lateral amiotrófica, así como en el control local del flujo sanguíneo relacionado con la actividad neuronal.

▼El **monóxido de carbono** (CO) se conoce fundamentalmente como gas tóxico que se encuentra en los escapes de los vehículos de motor; se une fuertemente a la hemoglobina y provoca anoxia de los tejidos. Sin embargo, también se forma en el organismo y posee muchas características en común con el NO. Las neuronas y otras células contienen una enzima generadora de CO, la hemooxigenasa, y el CO activa también a la guanilato ciclasa.

La función del CO como mediador en el SNC no está tan bien documentada, pero existen indicios de que desempeña una función en los mecanismos de memoria en el hipocampo (v. Cutajar y Edwards, 2007).

MEDIADORES LIPÍDICOS

▼Se sabe que en el SNC se sintetiza ácido araquidónico, que se convierte en eicosanoides (prostaglandinas, leucotrienos y ácidos hidroxieicosatetranoicos [HETE]; v. capítulo 17) y en endocannabinoides como la anandamida y el 2-araquidonoilglicerol (v. capítulo 19) (v. revisión de Pertwee, 2008).

La degradación de los fosfolípidos que conduce a la síntesis de ácido araquidónico tiene lugar en las neuronas en respuesta a la activación de diversos receptores y mediadores, entre ellos los neurotransmisores. El ácido araquidónico así formado puede actuar directamente como un mensajero intracelular, controlando tanto canales iónicos como distintas partes de la cascada de las proteína cinasas (v. capítulo 3) o producir efectos tanto rápidos como tardíos sobre las funciones de la neurona. Tanto el ácido araquidónico como sus productos salen con facilidad de la célula donde se forman y actúan en estructuras vecinas, como terminaciones presinápticas (señalización retrógrada) y células adyacentes (señalización paracrina) ya sea a través de receptores o bien directamente como mensajeros intracelulares. En la figura 39.8 se representan de forma esquemática las diversas funciones que estos compuestos pueden desempeñar en la sinapsis.

El ácido araquidónico puede metabolizarse para formar eicosanoides, algunos de los cuales (sobre todo los HETE) actúan también como mensajeros intracelulares en la misma célula. Asimismo, los eicosanoides ejercen un efecto autocrino a través de receptores de membrana expresados por la misma célula (v. capítulo 17). Los eicosanoides realizan labores importantes en la función neuronal, como

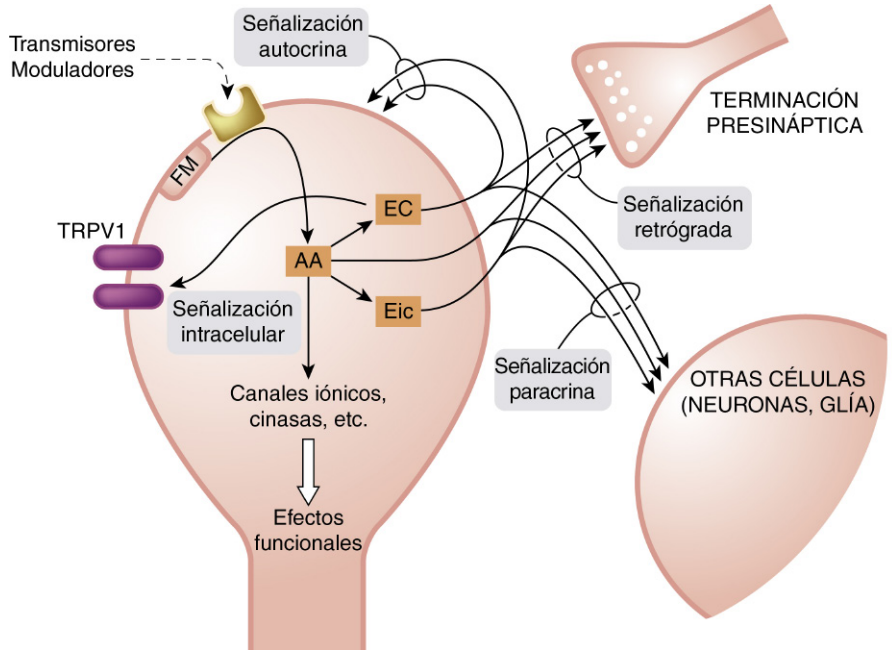


Fig. 39.8 Posibles mecanismos de señalización de los mediadores lipídicos. El ácido araquidónico (AA) se genera a partir de la escisión, mediada por un receptor, de los fosfolípidos de membrana. Puede actuar de forma directa como mensajero intracelular sobre canales iónicos o sobre los componentes de distintas cascadas de cinasas, produciendo diversos efectos a corto y largo plazo. También puede convertirse en eicosanoides (prostaglandinas, leucotrienos o ácidos hidroxieicosatetranoicos [HETE]) o en endocannabinoides (EC), anandamida y 2-araquidonoilglicerol. Los endocannabinoides también actúan como mensajeros intracelulares para activar los canales TRPV1. Los HETE también pueden actuar directamente como mensajeros intracelulares. Todos estos mensajeros difunden fuera de la célula y ejercen efectos sobre las terminaciones presinápticas y las células vecinas, por medio de receptores tanto extracelulares como intracelulares. Existen ejemplos de la mayoría de estos mecanismos de señalización, pero la información sobre su significado funcional en el sistema nervioso es limitada. Eic, eicosanoides; FM, fosfolípidos de membrana.

las relacionadas con el dolor, la regulación de la temperatura, la inducción del sueño, la plasticidad sináptica y el aprendizaje espacial. Por lo general, actualmente se acepta que los endocannabinoides actúan como mensajeros sinápticos retrógrados. Son sintetizados y secretados en respuesta a un aumento del Ca^{2+} intracelular y activan los receptores CB_1 presinápticos, lo que da lugar a una inhibición de la liberación de neurotransmisores como el glutamato y el GABA, y la producción de depresión a largo y corto plazo (v. Castillo et al., 2012). Los receptores CB_1 tienen una distribución amplia en el encéfalo y la médula espinal, mientras que la expresión de los receptores CB_2 es mucho menor. Los agonistas de los receptores CB_1 tienen potencial terapéutico para vómitos, dolor (quizás los agonistas CB_2 también sean eficaces en algunos cuadros de dolor), espasmos moleculares asociados a situaciones tales como esclerosis múltiple y ansiedad, además de otros trastornos encefálicos, incluidos enfermedad de Alzheimer y discinesia tardía (v. Pertwee, 2008). Los endocannabinoides, como la anandamida, son metabolizados por la amilhidrolasa de ácidos grasos (FAAH; v. capítulo 19). Los inhibidores de la FAAH potencian los efectos de los endocannabinoides y son analgésicos eficaces en modelos animales de dolor (Roques et al., 2012). El **rimonabant,** un antagonista del receptor CB_1, fue introducido como fármaco antiobesidad, pero se retiró posteriormente por sus efectos adversos sobre el estado de ánimo (v. capítulo 19). Una sorpresa en este campo ha sido el descubrimiento de que los endocannabinoides, aparte de actuar como agonistas en los receptores de cannabinoides, también activan los canales TRPV1 (v. fig. 39.8 y capítulo 42), implicados en la respuesta de las terminaciones nerviosas sensitivas periféricas a estímulos dolorosos.

MENSAJE FINAL

En los dos últimos capítulos hemos hecho una larga y tortuosa gira por el encéfalo y su química, siempre con dos cuestiones *in mente:* ¿qué mediadores y qué receptores desempeñan un papel esencial en qué funciones encefálicas? y ¿cómo se relaciona esta información con los fármacos actuales y futuros con los que se intentan corregir las alteraciones funcionales? Mediante los esfuerzos realizados por un enorme ejército de investigadores que disponen de un arsenal de potentes técnicas nuevas, las respuestas a estas cuestiones se están produciendo lentamente. El conjunto de posibles dianas del SNC, formado por múltiples subtipos de receptores, muchos de ellos con la complejidad añadida de organizaciones heteroméricas, variantes de corte y empalme, etc., junto a los mecanismos reguladores que controlan su expresión y localización, sigue creciendo en complejidad. Las propuestas sobre la mejor diana a la que dirigirse con el fin de mejorar el efecto de una disfunción cerebral determinada, como el accidente cerebrovascular o la esquizofrenia, están ahora menos centradas, pese a disponer de más información que hace dos decenios. En los capítulos siguientes de esta sección se observará que los mayores éxitos terapéuticos se lograron gracias a descubrimientos fortuitos de los que se hizo un seguimiento empírico; pocos han seguido una vía para lograr el éxito basada en la lógica y en los mecanismos de acción. La visión optimista es que se están produciendo cambios y que los futuros descubrimientos terapéuticos dependerán menos de la suerte y más de la lógica molecular. Sin embargo, la revolución está tardando en llegar. Uno de los problemas fundamentales puede ser que el cerebro pone las células, orgánulos y moléculas exactamente donde se necesitan, y utiliza las mismas moléculas para realizar distintas acciones en distintas localizaciones. Los científicos implicados en el descubrimiento de fármacos están consiguiendo con bastante éxito diseñar ligandos específicos para las moléculas (v. capítulo 60), pero no disponemos de sistemas que permitan administrarlos localmente, ni siquiera en regiones visibles macroscópicamente del cerebro, y mucho menos para plantearse la localización en células o estructuras subcelulares específicas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Otros transmisores y moduladores

Purinas

- El ATP actúa como un neurotransmisor, almacenándose en vesículas desde donde se libera por exocitosis. Actúa a través de receptores P2X ionótropos y de receptores P2Y metabótropos.
- El ATP citosólico alcanza concentraciones relativamente altas y puede liberarse directamente en caso de compromiso de la viabilidad de la neurona (p. ej., en los accidentes cerebrovasculares). Una liberación excesiva puede resultar neurotóxica.
- El ATP liberado se convierte rápidamente en ADP, AMP y adenosina.
- La adenosina no se almacena en vesículas, sino que se libera a través de mecanismos de transporte o se genera a partir del ATP liberado, sobre todo en situaciones patológicas.
- Los efectos de la adenosina son principalmente inhibidores, se ejercen a través de los receptores A_1 y A_2 y consisten en sedación y efectos neuroprotectores que actúan como un mecanismo de seguridad.
- Las metilxantinas (p. ej., **cafeína**) son antagonistas de los receptores A_2 y potencian la vigilia.

Histamina

- La histamina cumple los criterios de neurotransmisor. Las neuronas histaminérgicas se originan en una pequeña zona del hipotálamo y se distribuyen ampliamente.
- Los receptores H_1, H_2 y H_3 se encuentran distribuidos por todo el encéfalo.
- Las funciones de la histamina son poco conocidas y los indicios más firmes señalan que las neuronas histaminérgicas permanecen activas durante las horas de vigilia y que los antagonistas del receptor H_1 tienen un potente efecto sedante.
- Los antagonistas del receptor H_1 son antieméticos.

Melatonina

- La melatonina se sintetiza a partir de la 5-HT en la glándula pineal, desde donde se libera en forma de hormona circulante.
- Su secreción depende de la intensidad de la luz, y es menor durante el día y mayor por la noche. De la retina salen fibras que se dirigen al núcleo supraquiasmático («reloj biológico») y controlan la glándula pineal a través de su inervación simpática.
- La melatonina actúa sobre los receptores MT_1 y MT_2 en el encéfalo.
- Los agonistas de los receptores de melatonina inducen el sueño y presentan propiedades antidepresivas.

Óxido nítrico (v. capítulo 20)

- Muchas neuronas del sistema nervioso central disponen de sintasa de óxido nítrico neuronal (nNOS), y los mecanismos que aumentan la concentración de Ca^{2+} intracelular (p. ej., la acción de los transmisores) incrementan la síntesis de óxido nítrico (NO).
- El NO afecta a la función neuronal favoreciendo la formación de GMPc, que produce efectos tanto excitadores como inhibidores en las neuronas.
- En concentraciones mayores, el NO forma peroxinitrito, que contribuye a la neurotoxicidad.
- La inhibición de la nNOS reduce la potenciación y la depresión a largo plazo, probablemente debido a que el NO actúa como un mensajero retrógrado. En los modelos de animales, la inhibición de nNOS protege contra la lesión isquémica cerebral.
- El monóxido de carbono comparte muchas de las propiedades del NO y es posible que actúe también como un mediador nervioso.

Mediadores lipídicos

- Las neuronas sintetizan ácido araquidónico por hidrólisis de los fosfolípidos mediada por un receptor. El ácido se convierte en distintos eicosanoides y en endocannabinoides.
- Tanto el ácido araquidónico como los productos de su metabolismo pueden producir efectos rápidos y lentos a través de la regulación de canales iónicos y las cascadas de las proteína cinasas. Estos efectos pueden tener lugar tanto en las células originales como en las adyacentes y en las terminaciones nerviosas.
- La anandamida y el 2-araquidonoilglicerol son activadores endógenos de los receptores CB_1 y CB_2 de cannabinoides (capítulo 19), así como del receptor TRPV1 (capítulo 42).

BIBLIOGRAFÍA Y LECTURAS RECOMENDADAS

Bibliografía general

Iversen, L.L., Iversen, S.D., Bloom, F.E., Roth, R.H., 2009. Introduction to Neuropsychopharmacology. Oxford University Press, New York. (*Clear and well-written textbook giving more detailed information on many topics covered in this chapter*)

Nestler, E.J., Hyman, S.E., Malenka, R.C., 2008. Molecular Neuropharmacology: A Foundation for Clinical Neuroscience, second ed McGraw-Hill, New York. (*Good textbook*)

Noradrenalina

Bylund, D.B., 2007. Receptors for norepinephrine and signal transduction pathways. In: Ordway, G.A., Schwartz, M.A., Frazer, A. (Eds.), Brain Norepinephrine. Cambridge University Press, London.

Head, G.A., Mayorov, D.N., 2006. Imidazoline receptors, novel agents and therapeutic potential. Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem 4, 17-32. (*Provides an update on the elusive imidazoline receptors*)

Dopamina

Björklund, A., Dunnett, S.B., 2007. Dopamine neuron systems in the brain: an update. Trends Neurosci 30, 194-202. (*Short review of the anatomy of dopaminergic neurons in the central nervous system*)

De Mei, C., Ramos, M., Iitaka, C., Borrelli, E., 2009. Getting specialized: presynaptic and postsynaptic dopamine D_2 receptors. Curr. Opin. Pharmacol 9, 53-58.

Girault, J.-A., Greengard, P., 2004. The neurobiology of dopamine signalling. Arch. Neurol 61, 641-644. (*Short review article*)

5-hidroxitriptamina

Filip, M., Bader, M., 2009. Overview of 5-HT receptors and their role in physiology and pathology of the central nervous system. Pharm. Rep 61, 761-777.

Jensen, A.A., Davies, P.A., Bräuner-Osborne, H., Krzywkowski, K., 2008. 3B but which 3B? And that's just one of the questions: the heterogeneity of human 5-HT_3 receptors. Trends Pharmacol. Sci. 29, 437-444. (*Discusses the potential complexity of 5-HT_3 receptors now that new subunits have been discovered*)

Muller, C., Jacobs, B., 2009. Handbook of Behavioral Neurobiology of Serotonin, vol. 18 (Handbook of Behavioral Neuroscience). Academic Press, Oxford. (*Extensive coverage of the role of 5-HT in the brain*)

Peters, J.A., Hales, T.G., Lambert, J.J., 2005. Molecular determinants of single-channel conductance and ion selectivity in the Cys-loop family:

insights from the 5-HT_3 receptor. Trends Pharmacol. Sci. 26, 587-594. (*For those who thought ligand-gated ion channels were just simple pores opened by neurotransmitters, this review will contain a few surprises!*)

Acetilcolina

Delmas, P., Brown, D.A., 2005. Pathways modulating neural KCNQ/M (Kv7) potassium channels. Nat. Rev. Neurosci 6, 850-862. (*Gives information on the functional significance of the 'M-current' and the therapeutic potential of drugs that modify it*)

Gotti, C., Zoli, M., Clementi, F., 2008. Brain nicotinic acetylcholine receptors: native subtypes and their relevance. Trends Pharmacol. Sci 27, 482-491.

Hasselmo, M.E., 2006. The role of acetylcholine in learning and memory. Curr. Opin. Neurobiol. 16, 710-715.

Khakh, B.S., Henderson, G., 2000. Modulation of fast synaptic transmission by presynaptic ligand-gated cation channels. J. Auton. Nerv. Syst. 81, 110-121. (*Describes how activation of presynaptic ligand-gated cation channels can either enhance or inhibit neurotransmitter release*)

Wess, J., 2004. Muscarinic acetylcholine receptor knockout mice: novel phenotypes and clinical implications. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol 44, 423-450. (*Description of functional effects of deleting various peripheral and central mAChR isoforms*)

Otros mensajeros

Brown, R.E., Stevens, D.R., Haas, H.L., 2001. The physiology of brain histamine. Prog. Neurobiol 63, 637-672. (*Useful review article*)

Burnstock, G., 2008. Purinergic signalling and disorders of the central nervous system. Nat. Rev. Drug Discov 7, 575-590. (*Extensive discussion of the therapeutic potential of drugs acting at purinergic receptors*)

Buscemi, N., Vandermeer, B., Hooton, N., et al., 2006. Efficacy and safety of exogenous melatonin for secondary sleep disorders and sleep disorders accompanying sleep restriction: meta-analysis. BMJ 332, 385-393.

Castillo, P.E., Younts, T.J., Chávez, A.E., Hashimotodani, Y., 2012. Endocannabinoid signaling and synaptic function. Neuron 76, 70-81.

Chen, J.F., Eltzschig, H.K., Fredholm, B.B., 2013. Adenosine receptors as drug targets – what are the challenges? Nat. Rev. Drug Discov 12, 265-286.

Cutajar, M.C., Edwards, T.M., 2007. Evidence for the role of endogenous carbon monoxide in memory processing. J. Cogn. Neurosci. 19, 557-562.

Dubocovich, M.L., Rivera-Bermudez, M.A., Gerdin, M.J., Masana, M.I., 2003. Molecular pharmacology, regulation and function of mammalian melatonin receptors. Front. Biosci 8, 1093-1108.

Fredholm, B.B., Chen, J.F., Masino, S.A., Vaugeois, J.M., 2005. Actions of adenosine at its receptors in the CNS: insights from knockouts and from drugs. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol 45, 395-412.

Garthwaite, J., 2008. Concepts of neural nitric oxide-mediated transmission. Eur. J. Neurosci. 27, 2783-2802.

Jockers, R., Maurice, P., Boutin, J.A., Delagrange, P., 2008. Melatonin receptors, heterodimerization, signal transduction and binding sites: what's new? Br. J. Pharmacol. 154, 1182-1195.

Khakh, B.S., North, R.A., 2012. Neuromodulation by extracellular ATP and P2X receptors in the CNS. Neuron 76, 51-69.

Leurs, R., Vischer, H.F., Wijtmans, M., de Esch, I.J., 2011. En route to new blockbuster anti-histamines: surveying the offspring of the expanding histamine receptor family. Trends Pharmacol. Sci 32, 250-257.

Pertwee, R.G., 2008. Ligands that target cannabinoid receptors in the brain: from THC to anandamide and beyond. Addict. Biol. 13, 147-159.

Roques, B.P., Fournié-Zaluski, M.-C., Wurm, M., 2012. Inhibiting the breakdown of endogenous opioids and cannabinoids to alleviate pain. Nat. Rev. Drug Discov 11, 292-310. (*Interesting review of potential for such inhibitors to reduce pain*)

Steinert, J.R., Chernova, T., Forsythe, I.D., 2010. Nitric oxide signaling in brain function, dysfunction, and dementia. Neuroscientist 16, 435-452.

Zhou, L., Zhu, D.-Y., 2009. Neuronal nitric oxide synthase: structure, subcellular localization, regulation and clinical implications. Nitric Oxide 20, 223-230.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

40 Enfermedades neurodegenerativas

RESUMEN

En general, las neuronas que mueren en el sistema nervioso central (SNC) del adulto no son sustituidas[1] ni pueden regenerar sus terminaciones nerviosas cuando se cortan los axones. Por tanto, las consecuencias de cualquier proceso patológico que provoque la muerte de neuronas son irreversibles. A primera vista, este parece un territorio poco prometedor para las intervenciones farmacológicas y, de hecho, el tratamiento actual tiene poco que ofrecer, salvo en la enfermedad de Parkinson (EP; v. más adelante). Sin embargo, la incidencia y la repercusión social de las enfermedades cerebrales neurodegenerativas en una población cada vez más envejecida han impulsado una investigación masiva en los últimos años.

En este capítulo nos centraremos en tres enfermedades neurodegenerativas frecuentes: la enfermedad de Alzheimer (EA), la EP y la lesión cerebral isquémica (ictus). La EA y la EP son los ejemplos más frecuentes de una serie de trastornos crónicos de desarrollo lento, que también incluyen varias enfermedades priónicas (p. ej., enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, ECJ). Su etiología es común, ya que se deben a la agregación de variantes plegadas de forma errónea de unas proteínas fisiológicas normales. Las notables esperanzas de que los nuevos conocimientos fisiopatológicos dieran lugar a evoluciones terapéuticas significativas en esta importante área se han visto en buena parte incumplidas y, hasta la fecha, las intervenciones terapéuticas existentes han tratado de compensar en lugar de prevenir o revertir la pérdida de neuronas. El ictus, que es un trastorno frecuente con una enorme repercusión socioeconómica, se debe a una lesión cerebral isquémica aguda, etiología bastante distinta de la de las enfermedades neurodegenerativas, pero que representa un reto terapéutico igual de importante.

Con vistas al futuro, la esperanza está en el desarrollo de tratamientos a base de células madre para estas enfermedades. Los principales temas que se analizan en este capítulo son:

- **Mecanismos responsables de la muerte neuronal, centrándonos en la agregación de las proteínas (p. ej., amiloidosis), la excitotoxicidad, el estrés oxidativo y la apoptosis.**
- **Abordajes farmacológicos para la neuroprotección, en función de los mecanismos previos.**
- **Abordajes farmacológicos para compensar la pérdida neuronal (aplicables sobre todo a la EA y la EP).**

[1]Se sabe que se forman nuevas neuronas a partir de células progenitoras *(neurogénesis)* en determinadas regiones del encéfalo adulto y que estas pueden integrarse funcionalmente, incluso en primates (v. Rakic, 2002; Zhao et al., 2008). Se cree que la neurogénesis en el hipocampo desempeña alguna función en el aprendizaje y la memoria, pero que está escasamente implicada –si es que lo está en alguna medida– en la reparación cerebral. No obstante, aprender a controlar la capacidad inherente de los progenitores neuronales (células madre) para formar nuevas neuronas se contempla como una evidente línea de estudio en el tratamiento de los trastornos neurodegenerativos.

PLEGAMIENTO ANÓMALO Y AGREGACIÓN DE LAS PROTEÍNAS EN LAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS CRÓNICAS

El plegamiento anómalo y la agregación de proteínas son, a menudo, el paso inicial para el desarrollo de las enfermedades neurodegenerativas (v. Peden e Ironside, 2012). El término plegamiento anómalo alude a la adopción de una forma anormal por parte de determinadas proteínas que se expresan en condiciones normales, de forma que tienden a formar agregados insolubles de gran tamaño (fig. 40.1). La conversión de una cadena de aminoácidos lineal producida en el ribosoma en una proteína funcional obliga a un plegamiento correcto para adoptar una forma compacta en la que los aminoácidos específicos quedan bien colocados en su superficie. Esta compleja secuencia escalonada puede incorporar errores con facilidad y esto genera variantes mal plegadas, que no pueden recuperar su forma «nativa» correcta. Las moléculas mal plegadas no desempeñan la función normal de la proteína, pero pueden causar daños dentro de la célula. Un mal plegamiento con frecuencia implica que los residuos hidrófobos que suelen quedar en el centro de la proteína queden expuestos en la superficie, lo que justifica una elevada tendencia de estas moléculas a pegarse a las membranas celulares y a la agregación, inicialmente en forma de oligómeros y posteriormente como agregados microscópicos insolubles (v. fig. 40.1), lo que, en definitiva, produce la muerte de las neuronas. La tendencia a adoptar estas formas se puede ver favorecida por mutaciones específicas de la proteína en cuestión o también por la infección por priones.

Las formas mal plegadas se pueden generar de forma espontánea a una velocidad baja durante toda la vida, de forma que se acumulan agregados lentamente con la edad. En el sistema nervioso, los agregados suelen ocasionar estructuras definidas, que se llaman *depósitos amiloides,* y que se suelen reconocer con el microscopio óptico y caracterizan a las enfermedades neurodegenerativas. Aunque no están claros los mecanismos, estos agregados, o los precursores de proteínas mal plegadas, pueden ocasionar la muerte neuronal. La tabla 40.1 recoge algunos ejemplos de enfermedades neurodegenerativas producidas por un plegamiento anómalo con agregación de proteínas.

El cerebro cuenta con diversos mecanismos de protección que limitan la acumulación de estos agregados de proteínas. Los principales son las proteínas «chaperonas», que se ligan a las proteínas recién sintetizadas o mal plegadas y las ayudan a plegarse de forma correcta, y la reacción de «ubicuitinación», que prepara las proteínas para su destrucción dentro de la célula. La acumulación de depósitos de proteínas tiene lugar cuando estos mecanismos de protección quedan desbordados.

MECANISMOS DE MUERTE NEURONAL

La lesión aguda de las células conduce a su *necrosis,* un fenómeno que se manifiesta anatomopatológicamente por tumefacción, vacuolización y lisis celular, con una sobrecarga asociada de Ca^{2+} en las células y una alteración de su membrana (v. más adelante). Es típico que las células necróticas viertan su contenido hacia el tejido que las rodea, lo que desencadena en

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

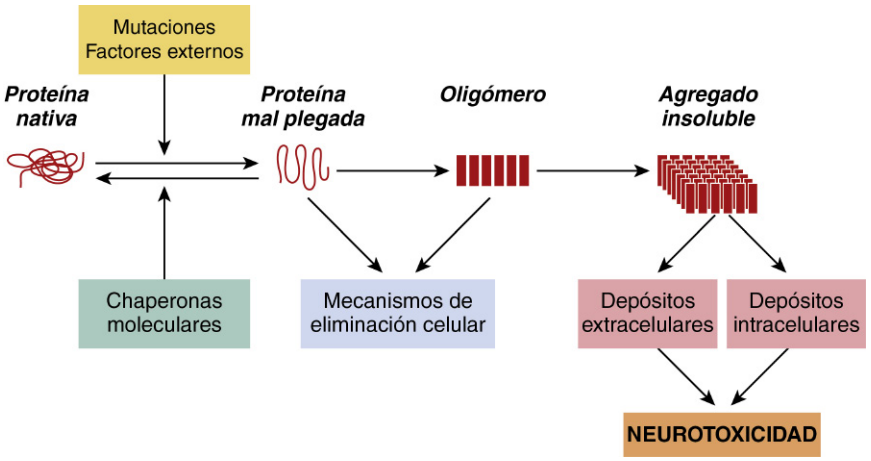


Fig. 40.1 Plegamiento anómalo de las proteínas: un proceso implicado en muchas enfermedades neurodegenerativas crónicas.

Tabla 40.1 Ejemplos de enfermedades neurodegenerativas asociadas a un mal plegamiento y agregación de las proteínas[a]

Enfermedad	Proteína	Anatomía patológica característica	Observaciones
Enfermedad de Alzheimer	β-amiloide (Aβ)	Placas de amiloide	Las mutaciones Aβ se producen en formas familiares raras de enfermedad de Alzheimer
	Tau	Ovillos neurofibrilares	Implicada en otras enfermedades («taupatías»), además de la enfermedad de Alzheimer
Enfermedad de Parkinson	α-sinucleína	Cuerpos de Lewy	Las mutaciones de α-sinucleína se describen en otros tipos de enfermedad de Parkinson familiar
Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob	Proteína priónica	Agregados insolubles de proteína priónica	Infección transmitida por una proteína priónica en situación de plegamiento anómalo
Enfermedad de Huntington	Huntingtina	Ausencia de lesiones macroscópicas	Uno de los diversos trastornos genéticos por «repetición de poliglutamina»
Esclerosis lateral amiotrófica (enfermedad de la motoneurona)	Superóxido dismutasa	Pérdida de motoneuronas	La superóxido dismutasa mutada forma agregados; la pérdida de función enzimática aumenta la vulnerabilidad al estrés oxidativo

[a]Los trastornos por agregación de proteínas se suelen denominar en conjunto amiloidosis, y suelen afectar a órganos distintos del cerebro.

Plegamiento anómalo de proteínas

- Muchas enfermedades neurodegenerativas crónicas implican un plegamiento anómalo de la forma normal o mutada de una proteína fisiológica. Entre ellas se incluyen la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis lateral amiotrófica y muchos cuadros menos frecuentes.
- Las proteínas mal plegadas suelen ser eliminadas por mecanismos de degradación intracelular, que se pueden alterar en las enfermedades neurodegenerativas.
- Las proteínas mal plegadas se suelen agregar, en principio en forma de oligómeros solubles y luego en agregados insolubles de mayor tamaño, que se acumulan intracelular o extracelularmente en forma de depósitos microscópicos que son estables y resistentes a la proteólisis.
- Las proteínas mal plegadas suelen tener residuos hidrófobos en la superficie, lo que estimula su agregación y la asociación a las membranas.
- Los mecanismos responsables de la muerte neuronal no están claros, pero existen pruebas de que tanto los agregados solubles como los depósitos microscópicos pueden ser neurotóxicos.

él una respuesta inflamatoria. La inflamación crónica es una característica común a la mayor parte de las enfermedades neurodegenerativas (v. Schwab y McGeer, 2008) y una posible diana para las intervenciones terapéuticas.

Las células pueden morir también por *apoptosis* o muerte celular programada (v. capítulo 5), un mecanismo esencial para muchos procesos durante toda la vida, como, por ejemplo, para el desarrollo, la regulación inmunitaria y el remodelado de los tejidos. La apoptosis, al igual que la necrosis, ocurre en procesos neurodegenerativos agudos (como el accidente cerebrovascular y los traumatismos craneoencefálicos) y crónicos (como la enfermedad de Alzheimer y la de Parkinson; v. Okouchi

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

et al., 2007). La distinción entre necrosis y apoptosis como procesos que conducen a la neurodegeneración no es absoluta y fenómenos como la excitotoxicidad y el estrés oxidativo pueden tener una intensidad suficiente para matar directamente por necrosis o, cuando son menos intensos, conducir a las células hacia la apoptosis. Por tanto, ambos procesos representan posibles dianas para un potencial tratamiento farmacológico neuroprotector. En un futuro, es posible que pueda actuarse farmacológicamente sobre la vía apoptósica, aunque, por el momento, la mayoría de los trabajos van dirigidos a tratar los procesos que participan en la necrosis celular y a buscar una compensación farmacológica de la pérdida de neuronas.

EXCITOTOXICIDAD

A pesar de su presencia ubicua como neurotransmisor, el **glutamato** es muy tóxico para las neuronas, un fenómeno que se ha denominado *excitotoxicidad* (v. capítulo 38). Aplicado en bajas concentraciones a neuronas en cultivo, el glutamato mata a las células y la observación realizada en los años setenta de que, administrado por vía oral, produce neurodegeneración *in vivo,* causó una alarma considerable, dada su amplia utilización como aditivo alimentario «potenciador del sabor». El «síndrome del restaurante chino», una crisis aguda de rigidez de nuca y dolor torácico, es bien conocido, aunque por ahora la posibilidad de una neurotoxicidad más grave causada por el glutamato alimenticio solo es hipotética.

Se experimentó con la inyección local de un agonista del receptor de glutamato, el *ácido caínico,* para producir lesiones neuronales; este actúa excitando a las neuronas, que liberan glutamato de forma local; el glutamato así liberado puede provocar la muerte neuronal, actuando a través de los receptores de NMDA (*N*-metil-D-aspartato) y metabótropos (capítulo 38).

Un factor esencial para la excitotoxicidad es la sobrecarga de calcio. Los mecanismos por los que aparece este fenómeno y la consiguiente muerte de la neurona son los siguientes (fig. 40.2):

- El glutamato activa los receptores de NMDA, AMPA y metabótropos (puntos 1, 2, y 3). La activación de los receptores de AMPA despolariza la célula, lo que elimina el bloqueo de los canales de NMDA debido al Mg^{2+} (v. capítulo 38), permitiendo la entrada de Ca^{2+}. La despolarización también abre canales de calcio dependientes del voltaje (punto 4). Los receptores metabótropos inducen la liberación de Ca^{2+} intracelular procedente del retículo endoplásmico. La entrada de sodio contribuye a la entrada de Ca^{2+} por la estimulación del intercambio Ca^{2+}/Na^{+} (punto 5). La despolarización inhibe o invierte la captación de glutamato (punto 6), lo que incrementa su concentración extracelular.
- Los mecanismos presentes normalmente para contrarrestar el aumento de la concentración citosólica de Ca^{2+} libre, $[Ca^{2+}]_i$, son la bomba de salida de Ca^{2+} (punto 7) y, de forma indirecta, la bomba de Na^{+} (punto 8).
- Las mitocondrias y el retículo endoplásmico actúan como grandes sumideros para el Ca^{2+} y, en condiciones normales, mantienen controlada su concentración intracelular. Sin embargo, la carga de los depósitos mitocondriales, más allá de un cierto punto, altera la función mitocondrial, reduciendo la síntesis de ATP y, por tanto, la energía disponible para las bombas de la membrana y para la acumulación de Ca^{2+} en el retículo endoplásmico. La formación de especies de oxígeno reactivas también aumenta. En ese momento se llega a la zona de peligro en el que la retroalimentación positiva exagera el proceso.
- La elevación de la $[Ca^{2+}]_i$ afecta a muchos procesos, de los que los más importantes para la neurotoxicidad son:
  - Aumento de la liberación de glutamato por las terminaciones nerviosas.
  - La activación de las proteasas (caspasas) y lipasas, que lesionan la membrana.
  - La activación de la sintasa de óxido nítrico (NOS); mientras las concentraciones de óxido nítrico (NO) se mantienen bajas, esta sustancia ejerce una función neuroprotectora, pero en concentraciones elevadas y en presencia de especies de oxígeno reactivas se producen peroxinitrito y radicales hidroxilo libres, que alteran muchas biomoléculas importantes, tales como lípidos de membrana, proteínas y ADN.
  - Aumenta la liberación de ácido araquidónico, con la consiguiente elevación de la síntesis de radicales libres y mediadores inflamatorios, y la inhibición de la captación de glutamato (punto 6).

El glutamato y el Ca^{2+} son las dos señales químicas más ubicuas (extracelular e intracelular, respectivamente) que intervienen en la función encefálica, por lo que resulta hasta cierto punto desconcertante que, cuando se descontrolan, se pueda desencadenar tal caos citotóxico. Ambos se almacenan en cantidades peligrosas en los orgánulos subcelulares, como granadas de mano en un arsenal. Si el encéfalo pretende tener alguna posibilidad de permanecer vivo, necesita claramente una defensa contra la excitotoxicidad. El metabolismo energético de las mitocondrias proporciona una línea de defensa (v. más adelante) y la alteración de la función mitocondrial, que torna a las neuronas vulnerables a la lesión excitotóxica, podría ser un factor importante en varias entidades neurodegenerativas, entre ellas la enfermedad de Parkinson (EP). Por otra parte, el deterioro de la función mitocondrial puede dar lugar a la liberación de citocromo *c,* un importante iniciador de la apoptosis.

Se conoce bien la importancia de la excitotoxicidad en la lesión cerebral isquémica (v. más adelante) y se cree que también participa en otras enfermedades neurodegenerativas, como las que se estudiarán más adelante.

▼ Existen varios ejemplos de enfermedades neurodegenerativas causadas por toxinas ambientales que actúan como agonistas en los receptores de glutamato. El *ácido domoico* es un análogo del glutamato producido por los mejillones y se identificó como la causa de una epidemia de deterioro neurológico y mental grave en un grupo de habitantes de Terranova en 1987. En la isla de Guam, un síndrome con características combinadas de demencia, parálisis y EP se debió a un aminoácido excitotóxico, la β-metilaminoalanina, un componente de las semillas de una planta local. Las campañas de disuasión del consumo de estas semillas eliminaron en gran medida esta enfermedad.

Lamentablemente, el intenso trabajo, basado en los mecanismos aquí descritos, para hallar fármacos que resulten eficaces contra un amplio espectro de trastornos neurodegenerativos, en los que se cree que la excitotoxicidad desempeña una función importante, ha tenido un éxito muy limitado. El **riluzol** retrasa en cierta medida el deterioro en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica. Su mecanismo de acción exacto no está claro. La **memantina,** un compuesto descrito por primera vez hace 40 años, es un antagonista débil de los receptores de NMDA que induce una ligera mejoría tanto en casos moderados como graves de EA.

APOPTOSIS

Son varias las señales de la superficie celular que pueden iniciar la apoptosis (v. capítulo 5). La célula sufre un desmantelamiento sistemático y los restos son eliminados por los macrófagos sin provocar inflamación. Las células apoptósicas pueden identificarse con una técnica de tinción que detecte las roturas características del ADN. Son muchas las vías de señalización distintas que pueden dar lugar a apoptosis, pero en todos los casos, la vía final que causa la muerte celular es la activación de una familia de proteasas (caspasas) que inactivan a varias proteínas intracelulares. En condiciones normales, los factores de crecimiento neuronales, como el *factor de crecimiento nervioso* y el *factor neurotrófico derivado del encéfalo,* que son

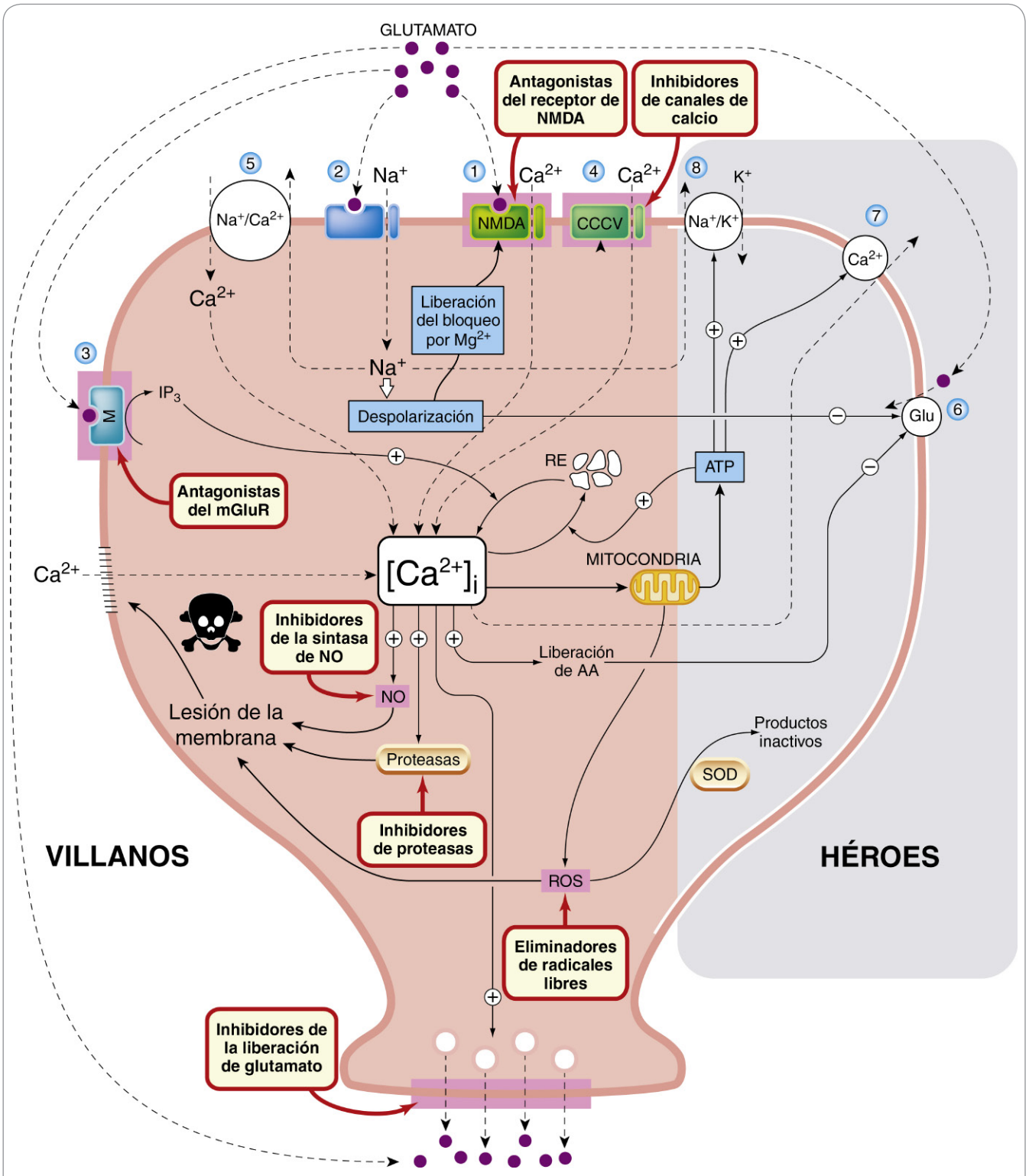


Fig. 40.2 Mecanismos de excitotoxicidad. Los receptores de membrana, los canales iónicos y los transportadores, identificados por los números 1 a 8, se estudian en el texto. Se resaltan los posibles lugares de acción de los fármacos neuroprotectores (cuya utilidad clínica aún no está demostrada). Los mecanismos de la izquierda («villanos») son los que favorecen la muerte celular, y los de la derecha («héroes») son protectores. Véanse detalles en el texto. AA, ácido araquidónico; CCCV, canal de calcio controlado por voltaje; Glu, captación de glutamato; IP_3, trifosfato de inositol; mGluR, receptor metabótropo de glutamato; NMDA, *N*-metil-D-aspartato; NO, óxido nítrico; RE, retículo endoplásmico; ROS, especies de oxígeno reactivas; SOD, superóxido dismutasa.

proteínas secretadas necesarias para la supervivencia de las distintas poblaciones de neuronas del SNC, evitan la apoptosis neuronal. Estos factores de crecimiento regulan la expresión de los dos productos génicos Bax y Bcl-2, el primero proapoptósico y el segundo antiapoptósico (v. capítulo 5). El bloqueo de la apoptosis, al interferir en pasos específicos de estas vías, constituye una estrategia atractiva para desarrollar fármacos neuroprotectores, aunque por el momento no ha dado frutos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

ESTRÉS OXIDATIVO

El encéfalo obtiene casi toda la energía que necesita de la fosforilación oxidativa mitocondrial, gracias a la cual se genera ATP al mismo tiempo que el O_2 molecular se reduce a H_2O. En determinadas condiciones, como productos colaterales de este proceso, pueden generarse especies de oxígeno reactivas (ROS), como radicales libres de oxígeno e hidroxilo, y H_2O_2 (v. Coyle y Puttfarken, 1993; Barnharm et al., 2004). El estrés oxidativo es el resultado de la producción excesiva de estos radicales reactivos, que también pueden formarse como productos secundarios en otras vías bioquímicas, entre las que se encuentran la síntesis de NO y el metabolismo del ácido araquidónico (también implicado en la excitotoxicidad; v. anteriormente), así como en el sistema de la monooxigenasa P450 (v. capítulo 9). Si no están controlados, los radicales reactivos del oxígeno atacarán a muchas moléculas esenciales, tales como enzimas, lípidos de membrana y ADN. Durante los períodos de reperfusión tisular siguientes a la isquemia (p. ej., en el accidente cerebrovascular), los leucocitos podrían agravar este problema liberando sus propios productos de oxígeno citotóxicos. Por tanto, no resulta sorprendente que existan mecanismos de defensa en forma de enzimas como la *superóxido dismutasa* (SOD) y la *catalasa,* además de antioxidantes como el ácido ascórbico, el glutatión y el α-tocoferol (vitamina E), que en condiciones normales mantienen a estos radicales controlados. Algunas citocinas, sobre todo el factor de necrosis tumoral α (TNF-α), formadas en condiciones de isquemia o inflamación cerebral (capítulo 18), ejercen un efecto protector, en parte gracias al aumento de la expresión de la SOD. Los animales transgénicos carentes de receptores de TNF son más sensibles a la isquemia cerebral. Las mutaciones del gen que codifica la SOD (v. fig. 40.2) se asocian a *esclerosis lateral amiotrófica* (ELA, o enfermedad de las motoneuronas), una enfermedad paralizante mortal debida a una degeneración progresiva de las motoneuronas; los ratones transgénicos que expresan SOD mutada desarrollan un cuadro similar.[2] La acumulación de agregados de SOD mutada mal plegada puede también contribuir a la neurodegeneración.

La mitocondria desempeña un papel destacado en el metabolismo energético, cuya disfunción determina el desarrollo de estrés oxidativo. El daño mitocondrial, que da lugar a la liberación de citocromo *c* al citosol, inicia, además, la apoptosis. De este modo, la integridad de las mitocondrias es fundamental para la supervivencia neuronal, y la disfunción mitocondrial es considerada como un elemento esencial en numerosos trastornos degenerativos (v. Itoh et al., 2013). Es posible que las mutaciones acumuladas o heredadas de enzimas tales como las de la cadena respiratoria mitocondrial provoquen un aumento congénito o proporcional a la edad de la vulnerabilidad al estrés oxidativo, que podría manifestarse por distintos tipos de trastornos neurodegenerativos, como la enfermedad de Huntington, o por una neurodegeneración relacionada con el envejecimiento.

El estrés oxidativo es tanto causa como consecuencia de la inflamación (capítulo 6), la cual es una característica general de la enfermedad neurodegenerativa y se cree que contribuye al desarrollo de daño neuronal (v. Schwab y McGeer, 2008).

En la figura 40.2 se muestran varias dianas posibles para las intervenciones terapéuticas con fármacos neuroprotectores.

Excitotoxicidad y estrés oxidativo

- Los aminoácidos excitadores, especialmente el glutamato, pueden provocar la muerte de las neuronas.
- La excitotoxicidad se asocia sobre todo a la activación de los receptores de NMDA, aunque otros tipos de receptores de aminoácidos excitadores también contribuyen.
- La excitotoxicidad obedece a una elevación mantenida de la concentración intracelular de Ca^{2+} (sobrecarga de Ca^{2+}).
- La excitotoxicidad puede ocurrir en situaciones patológicas (p. ej., isquemia cerebral, epilepsia) en las que se libera una cantidad excesiva de glutamato y también cuando se administran sustancias químicas como el **ácido caínico.**
- La elevación del Ca^{2+} intracelular provoca la muerte celular a través de distintos mecanismos, entre ellos la activación de proteasas, la formación de radicales libres y la peroxidación de lípidos. También intervienen la formación de óxido nítrico y ácido araquidónico.
- En condiciones normales, varios mecanismos protegen a las neuronas de la excitotoxicidad, siendo los más importantes los sistemas de transporte del Ca^{2+}, la función mitocondrial y la producción de eliminadores de radicales libres.
- En los casos (p. ej., hipoxia) en que se alteran los mecanismos de protección y se acumulan especies de oxígeno reactivas, surge un estrés oxidativo que hace que las neuronas sean más vulnerables a la excitotoxicidad.
- La excitotoxicidad causada por sustancias químicas ambientales puede contribuir a desarrollar algunas enfermedades neurodegenerativas.
- Las medidas que intentan reducir la excitotoxicidad comprenden el uso de antagonistas del glutamato, antagonistas del calcio y eliminadores de radicales libres, aunque ninguno de ellos ha confirmado su eficacia clínica por el momento.
- La disfunción mitocondrial, junto con el envejecimiento, las toxinas medioambientales y las anomalías genéticas, generan estrés oxidativo y es una característica habitual de las enfermedades neurodegenerativas.

LESIÓN CEREBRAL ISQUÉMICA

Tras las cardiopatías y el cáncer, los accidentes cerebrovasculares son la causa más frecuente de muerte en Europa y América del Norte y el 70% de los casos que no son mortales constituyen la primera causa de discapacidad. Aproximadamente un 85% de los ictus son de origen *isquémico,* en general por una trombosis de una arteria cerebral principal, mientras que el resto son *hemorrágicos* debido a la rotura de una arteria cerebral. La ateroesclerosis suele ser la causa subyacente de ambos tipos.

FISIOPATOLOGÍA

La interrupción de la irrigación cerebral inicia la cascada de acontecimientos neuronales mostrada en la figura 40.2 que, a su vez, provoca consecuencias posteriores, como el edema y la inflamación cerebrales, que también pueden contribuir a la lesión encefálica. La lesión puede agravarse tras la reperfusión,[3] debido a la síntesis de especies de oxígeno reactivas cuando se restablece la oxigenación. La lesión por reperfusión es un componente importante de las alteraciones sufridas por los pacientes con accidentes cerebrovasculares. Estos procesos secundarios suelen tardar varias horas en desarrollarse y es posible que respondan a intervenciones terapéuticas. La lesión producida por la oclusión de una arteria cerebral importante

[2]Sorprendentemente, algunos mutantes de la SOD asociadas a la ELA son más activos –y no menos– que la enzima normal. El mecanismo responsable de la neurodegeneración probablemente se relaciona con una acumulación anómala de la enzima en la mitocondria.

[3]Sin embargo, la reperfusión precoz (en un plazo de 3 h desde la trombosis) resulta claramente beneficiosa, según los datos clínicos obtenidos con fármacos fibrinolíticos.

consta de un núcleo central, en el que las neuronas presentan una rápida necrosis irreversible, rodeado por una penumbra de tejido comprometido en el que, a lo largo de un período de varias horas, aparecen inflamación y muerte celular por apoptosis. Se admite que los tratamientos neuroprotectores administrados en las primeras horas podrían inhibir esta lesión secundaria de la zona de penumbra.

La excitotoxicidad del glutamato es muy importante en la isquemia cerebral. Esta provoca una despolarización de las neuronas con liberación de cantidades elevadas de glutamato. Se acumulan iones de calcio, en parte debido a la acción del glutamato sobre los receptores de NMDA, por lo que los fármacos que bloquean los receptores de NMDA, o los canales de calcio, inhiben tanto la entrada de este como la muerte celular en la isquemia cerebral (v. capítulo 38). También se produce NO en concentraciones muy superiores a las generadas por la actividad neuronal normal (es decir, concentraciones que, en lugar de moduladoras, resultan tóxicas).

MÉTODOS TERAPÉUTICOS

El único fármaco aprobado en la actualidad como tratamiento del ictus es el activador del plasminógeno tisular recombinante, la **alteplasa,** que se administra por vía intravenosa y recupera el flujo sanguíneo al deshacer el trombo (v. capítulo 24). En un ensayo clínico controlado se demostró que el fármaco no disminuía la mortalidad (en torno a un 8%) pero aportaba un beneficio funcional leve para los pacientes que sobreviven. Para conseguir que sea eficaz, este fármaco se debe administrar en las primeras 3 h tras un episodio trombótico. Además, no se debería administrar en el 15% de los casos que son de origen hemorrágico en lugar de trombóticos, por lo que la tomografía computarizada (TC) preliminar resulta esencial. Estos rigurosos requisitos limitan considerablemente el uso de los agentes fibrinolíticos en el tratamiento de los accidentes cerebrovasculares, excepto en los casos en los que se dispone de instalaciones especializadas de respuesta rápida. El uso precoz de técnicas quirúrgicas para retirar los coágulos, en combinación con la alteplasa, es cada vez más frecuente en aquellos centros especializados en el tratamiento del accidente cerebrovascular agudo.

Una opción preferible sería administrar fármacos neuroprotectores que traten de recuperar las células de la zona de penumbra de la lesión y que podrían morir sin tratamiento. En modelos animales de oclusión de la arteria cerebral, muchos de los fármacos que tratan de contrarrestar los mecanismos que se muestran en la figura 40.2 (por no mencionar otros muchos mecanismos que se han valorado en función de teorías menos sólidas) actúan por este mecanismo para reducir el tamaño del infarto. Entre ellos se incluyen los antagonistas del glutamato, los inhibidores de los canales de calcio y sodio, los eliminadores de radicales libres, los fármacos antiinflamatorios, los inhibidores de proteasas y otros (v. Green, 2008). Casi todo parece funcionar en estos modelos animales. Sin embargo, de los múltiples fármacos evaluados en más de 100 ensayos clínicos, ninguno resultó eficaz. Entre la incesante lista de fracasos se encuentran: bloqueantes de los canales de calcio y sodio (p. ej., **nimodipino, fosfenitoína**), antagonistas del receptor de NMDA (p. ej., **selfotel, eliprodilo, dextrometorfano**), fármacos inhibidores de la liberación de glutamato (análogos de la adenosina, **lobeluzol**), fármacos que potencian los efectos del GABA (p. ej., **clometiazol**), antagonistas de 5-HT, quelantes metálicos y diversos eliminadores de los radicales libres (p. ej., **tirilazad**). Todavía nos queda la esperanza de que los antagonistas o moduladores alostéricos negativos del receptor mGlu1 sean eficaces en el tratamiento del daño cerebral isquémico.

Los ensayos clínicos controlados sobre pacientes con ictus plantean problemas y resultan muy caros, en parte por la gran variabilidad de resultados en términos de recuperación funcional, lo que obligaría a reclutar a un gran número de pacientes (varios miles) durante varios meses de seguimiento. Otro problema es la necesidad de comenzar el tratamiento en las pocas horas siguientes al ataque.

Un área prometedora es el uso de **xenón** en dosis subanestésicas, que tiene propiedades antagonistas del receptor de NMDA (capítulo 41), en combinación con hipotermia para tratar el daño cerebral secundario a hipoxia en los neonatos (Esencan et al., 2013).

El tratamiento del ictus no es precisamente una historia de éxitos, al menos de momento, y las esperanzas médicas se sitúan más en la prevención (p. ej., control de la presión arterial, tomar ácido acetilsalicílico y prevenir la ateroesclerosis) que en su tratamiento.[4]

Accidente cerebrovascular (ictus)

- El accidente cerebrovascular se asocia a trombosis o hemorragias (con menor frecuencia) intracerebrales que provocan una muerte rápida de las neuronas por necrosis en el centro de la lesión, lo que se sigue de una degeneración más gradual (en horas) de las células en penumbra causada por la excitotoxicidad y la inflamación.
- La recuperación funcional espontánea es muy variable.
- Aunque muchos tipos de fármacos que interfieren en la excitotoxicidad reducen el tamaño del infarto en los animales de experimentación, ninguno de ellos ha confirmado, por el momento, su eficacia en el ser humano.
- El activador del plasminógeno tisular recombinante **(alteplasa),** que disgrega los coágulos sanguíneos, resulta beneficioso cuando se administra en las primeras 3 h; antes de su administración hay que descartar, mediante pruebas de imagen, que se trate de un accidente cerebrovascular hemorrágico.

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Se considera que una cierta pérdida de capacidad intelectual con la edad es un proceso normal de velocidad y magnitud muy variables. La enfermedad de Alzheimer (EA) se definió en un principio como una demencia presenil, pero en la actualidad se cree que la anatomía patológica básica de la demencia[5] es la misma, cualquiera que sea la edad de aparición. La EA es una demencia sin antecedentes causales, como podrían ser un accidente cerebrovascular, un traumatismo craneoencefálico o el alcohol, que sí están implicados en otros tipos de demencia. Su prevalencia aumenta con la edad, desde alrededor del 5% a los 65 años al 90% o más a los 95. Hasta hace poco se consideraba que la demencia relacionada con el envejecimiento se debía a la pérdida continuada de neuronas que tiene lugar durante toda la vida, posiblemente acelerada por la disminución de la irrigación sanguínea asociada a la ateroesclerosis. Sin embargo, los estudios realizados desde mediados de los años ochenta revelaron los mecanismos moleculares y genéticos específicos sobre los que se sustenta la EA (v. Querfurth y LaFerla, 2010). Estos avances han suscitado esperanzas de conseguir tratamientos más eficaces, aunque el éxito se ha mostrado esquivo.

[4]Se cree que el consumo de chocolate negro reduce el riesgo de accidente cerebrovascular. Los flavonoides del chocolate podrían ser protectores debido a sus propiedades antioxidantes, antitrombóticas y antiinflamatorias. Sin embargo, ¡esto no es razón para atiborrarse!

[5]El término *demencia* se usa para describir la pérdida progresiva de funciones cognitivas, más que ser un «demente», es decir, comportarse irracionalmente debido a la ira.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

PATOGENIA DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

La EA se asocia a una retracción del encéfalo y una pérdida localizada de neuronas que afecta sobre todo al hipocampo y la porción basal del prosencéfalo. La pérdida de neuronas colinérgicas del hipocampo y la corteza frontal es característica de la entidad y se considera que subyace a la deficiencia cognitiva y la pérdida de la memoria a corto plazo en la EA. La enfermedad tiene dos rasgos microscópicos característicos: las *placas de amiloide* extracelulares, formadas por depósitos extracelulares amorfos de proteína β-amiloide (conocida como Aβ) y los *ovillos neurofibrilares* intraneuronales, consistentes en filamentos de una forma fosforilada de una proteína asociada a los microtúbulos (Tau). Estos dos tipos de depósitos son agregados de proteínas derivados de un plegamiento anómalo de las proteínas nativas, según se comentó antes. Ambas formaciones se encuentran también en el encéfalo normal, pero en un número muy inferior. La aparición precoz de los depósitos de amiloide presagia el desarrollo de una EA, aunque es posible que los síntomas tarden años en manifestarse. Hoy se sabe que la clave de la patogenia de la EA consiste en un procesamiento alterado de la proteína amiloide a partir de su precursor (*proteína precursora del amiloide,* APP). Esta conclusión se basa en varios tipos de pruebas, sobre todo en el análisis genético de algunas formas relativamente raras de EA familiar en las que se descubrieron mutaciones del gen APP o de otros genes (p. ej., de las presenilinas y el receptor 1 relacionado con la sortilina) que controlan el procesamiento del amiloide. El gen APP reside en el cromosoma 21, que se duplica en el síndrome de Down, en el que surge una demencia precoz de tipo EA asociada a una expresión excesiva de APP.

▼ Los depósitos de amiloide son agregados de Aβ (fig. 40.3), un segmento de 40 a 42 residuos de la APP generado por la acción de proteasas específicas *(secretasas).* La Aβ40 se forma normalmente en pequeñas cantidades, mientras que la Aβ42 se produce en exceso en los casos donde existen las mutaciones genéticas antes mencionadas. Las dos proteínas se agregan para formar las *placas de amiloide,* pero la tendencia a hacerlo es mayor en el caso de la Aβ42 que en el de la Aβ40, por lo que esta parece ser la responsable principal de la formación de amiloide. La APP es una proteína de membrana de 770 aminoácidos que se expresa normalmente en numerosas células, incluidas las neuronas del SNC. La escisión por acción de la α-secretasa libera

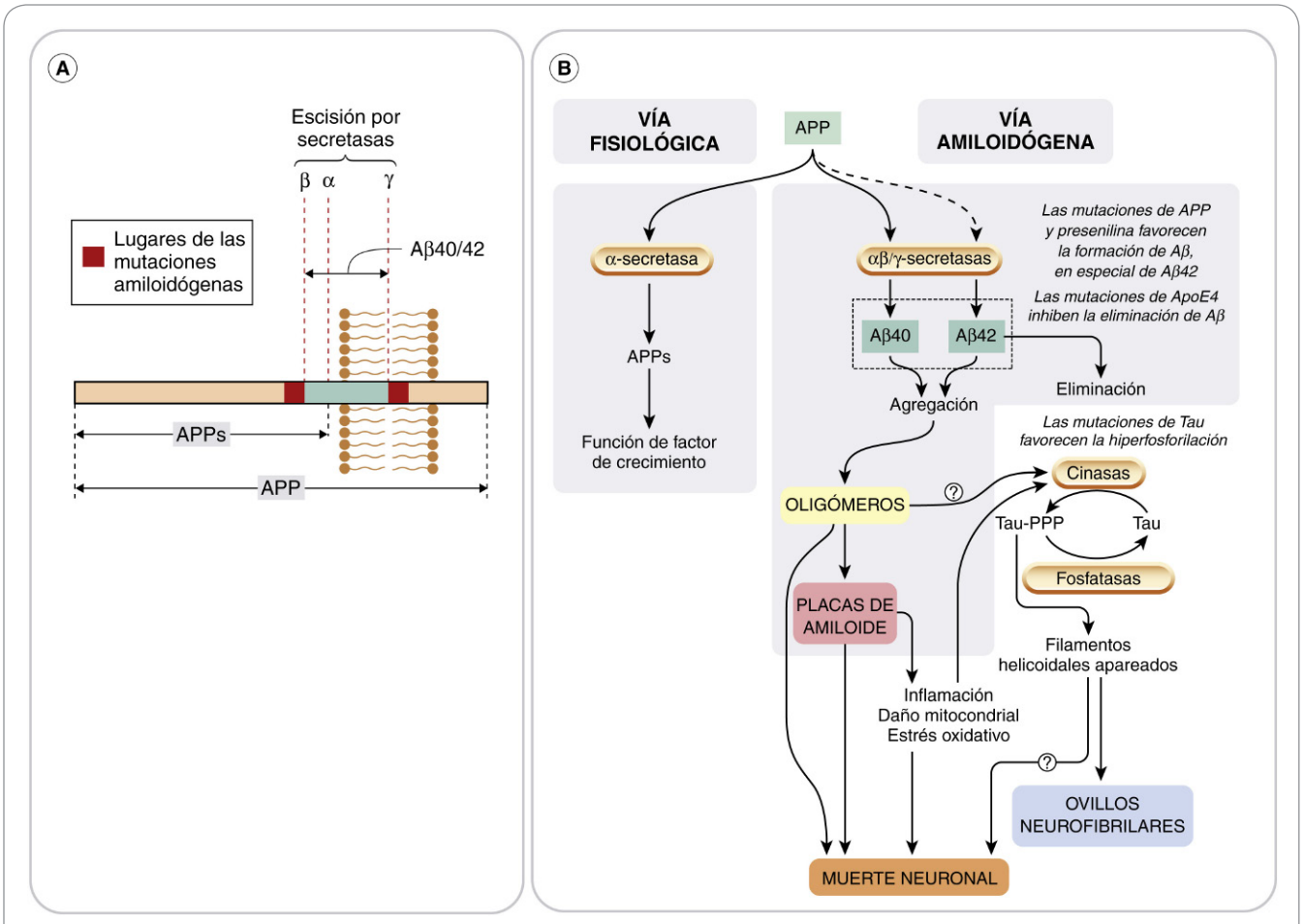


Fig. 40.3 Patogenia de la enfermedad de Alzheimer. [**A**] Estructura de la proteína precursora del amiloide (APP); se muestra el origen de la APP secretada (APPs) y de la proteína amiloide Aβ. Las regiones que intervienen en las mutaciones amiloidógenas, descritas en algunos casos de enfermedad de Alzheimer familiar, aparecen flanqueando la secuencia de Aβ. En la degradación de la APP intervienen tres proteasas: las secretasas α, β y γ. La α-secretasa produce APP soluble, mientras que β y γ generan la proteína β del amiloide (Aβ). La γ-secretasa puede escindir en distintos puntos, dando lugar a péptidos Aβ de longitudes variables, entre ellos el Aβ40 y el Aβ42, este último con una gran tendencia a agregarse en forma de placas de amiloide. [**B**] Procesamiento de la APP. La vía «fisiológica» principal produce APPs, que posee varias funciones tróficas. La escisión de la APP en distintos puntos hace que aparezca la proteína amiloide Aβ, cuya forma predominante es Aβ40, débilmente amiloidógena. Las mutaciones de APP o de las presenilinas aumentan la proporción de APP que se degrada a través de la vía amiloidógena e incrementan la proporción de la forma Aβ42, con una tendencia mucho mayor a la formación de amiloide. La eliminación de la Aβ se ve deteriorada por las mutaciones del gen *apoE4.* La proteína Tau hiperfosforilada da lugar a la disociación de Tau de los microtúbulos, plegamiento anómalo y agregación, lo que determina la formación de filamentos helicoidales apareados que potencian la toxicidad de Aβ.

el gran dominio extracelular en forma de *APP soluble*, del que se considera que induce una función trófica fisiológica. La formación de Aβ implica la rotura en dos puntos distintos, uno de ellos en el dominio intramembrana de la APP por las secretasas β y γ (v. fig. 40.3). La γ-secretasa es una enzima tosca, en realidad un gran complejo de varias proteínas intramembrana, carente de precisión, que escinde la APP en distintos puntos en el dominio transmembrana, generando fragmentos de Aβ de diferentes longitudes, incluidos Aβ40 y Aβ42. Las mutaciones en esta región del gen APP influyen en el punto de rotura preferido y favorecen la formación de Aβ42. Las mutaciones de los genes de presenilina, no relacionados, conllevan un aumento de la actividad de la γ-secretasa, debido a que las proteínas de presenilina intervienen en la regulación de la actividad de esta enzima. Estas distintas mutaciones relacionadas con la EA incrementan el cociente entre Aβ42 y Aβ40, lo que puede detectarse en el plasma y constituye un marcador de la EA familiar. Las mutaciones de otro gen, el que codifica la apoproteína transportadora de lípidos ApoE4, que facilita la eliminación de oligómeros de Aβ, también predisponen a la EA, probablemente debido a que las formas mutantes de las proteínas ApoE4 son menos eficaces en esta función.

No se conoce con exactitud la manera en que la acumulación de Aβ origina la neurodegeneración ni si el daño se debe a monómeros u oligómeros solubles Aβ o a las placas de amiloide. Existen indicios de que las células mueren por apoptosis, aunque también es evidente una respuesta inflamatoria. La expresión de mutaciones relacionadas con la EA en los animales transgénicos (v. Götz e Ittner, 2008) conduce a la formación de placas y la neurodegeneración, además de incrementar la vulnerabilidad de las neuronas del SNC a otras agresiones, como la isquemia, la excitotoxicidad y el estrés oxidativo; esta mayor vulnerabilidad podría ser la causa de la neurodegeneración progresiva de la EA. Posiblemente estos modelos transgénicos son de gran valor para ensayar tratamientos farmacológicos dirigidos a retrasar el proceso de neurodegeneración.

El otro protagonista importante en el escenario bioquímico es *Tau*, la proteína que forma los ovillos neurofibrilares (v. fig. 40.3). Su responsabilidad en la neurodegeneración no ha sido esclarecida, pero en otros cuadros neurodegenerativos se observan «taupatías» similares (v. Brunden et al., 2009; Hanger et al., 2009). La proteína Tau es un componente normal de las neuronas, en las que se asocia a los microtúbulos intracelulares que sirven como rutas para los materiales de transporte a lo largo de los axones nerviosos. En la EA y otras «taupatías», la proteína Tau es fosforilada de forma anómala por la acción de varias cinasas, incluidas la glucógeno sintasa cinasa 3β (GSK-3β) y la cinasa dependiente de ciclinas 5 (CDK5), y se disocia de los microtúbulos para depositarse en el interior de la célula formando *filamentos helicoidales emparejados* con una imagen microscópica característica. Cuando la célula muere, estos filamentos se agregan y ocasionan *ovillos neurofibrilares* extracelulares. La fosforilación de Tau se ve reforzada por la presencia de Aβ, posiblemente por activación de las cinasas. A la inversa, la Tau hiperfosforilada favorece la formación de depósitos de amiloide. No está claro que la hiperfosforilación y el depósito intracelular de Tau dañen directamente las células, pero sí se sabe que esta fosforilación dificulta el transporte axónico rápido, un proceso que depende de los microtúbulos.

Pérdida de neuronas colinérgicas

Aunque se han descrito modificaciones de numerosos sistemas transmisores, sobre todo a partir de mediciones *post mortem* en el tejido cerebral de pacientes con EA, la más característica es la pérdida relativamente selectiva de neuronas colinérgicas en los núcleos de la base del prosencéfalo (capítulo 39). Este descubrimiento, realizado en 1976, supuso que eran factibles los enfoques farmacológicos dirigidos a restablecer la función colinérgica, lo que indujo a usar los inhibidores de la colinesterasa para tratar la EA (v. más adelante).

Se reconoce una notable reducción de la actividad de la colina acetiltransferasa, del contenido de acetilcolina y de acetilcolinesterasa, además del transporte de colina en la corteza y el hipocampo de los pacientes con EA, pero no en otros procesos, como la esquizofrenia y la depresión. No se encuentran alteraciones en la densidad de receptores muscarínicos, determinada mediante estudios de fijación de radioligandos, pero los receptores nicotínicos, sobre todo los corticales, están reducidos. No se conoce la razón por la que se pierden de forma selectiva neuronas colinérgicas por la formación de Aβ.

Enfermedad de Alzheimer

- La enfermedad de Alzheimer (EA) es una demencia frecuente relacionada con el envejecimiento, distinta de la demencia vascular asociada al infarto cerebral.
- Las características anatomopatológicas de la EA son las placas de amiloide, los ovillos neurofibrilares y la pérdida de neuronas (sobre todo de neuronas colinérgicas de la porción basal del prosencéfalo).
- Las placas de amiloide están formadas por el fragmento Aβ de la proteína precursora del amiloide (APP), una proteína normal de la membrana de las neuronas, producida por la acción de las secretasas β y γ. La EA se asocia a una formación excesiva de Aβ, lo que provoca neurotoxicidad.
- La EA familiar (rara) se debe a mutaciones en los genes de APP, o en los genes de la presenilina (implicada en la función de secretasa γ). Ambas aumentan la formación de Aβ.
- Las mutaciones en la lipoproteína ApoE4 aumentan el riesgo de desarrollo de EA, probablemente por interferencia en la eliminación de Aβ.
- Los ovillos neurofibrilares son agregados de una forma muy fosforilada de una proteína normal de las neuronas (Tau). La Tau hiperfosforilada y Aβ actúan de forma sinérgica para inducir neurodegeneración.
- La pérdida de neuronas colinérgicas parece ser la responsable de gran parte de la deficiencia de aprendizaje y memoria de la EA.

MÉTODOS TERAPÉUTICOS

El esclarecimiento del mecanismo de la neurodegeneración en la EA podría dar lugar a tratamientos que consigan retardar su desarrollo. En la actualidad, los únicos fármacos autorizados para tratar la EA son los inhibidores de la colinesterasa en el SNC (v. capítulo 13) y la **memantina**. Se han explorado otros muchos posibles abordajes, generalmente basados en la hipótesis del amiloide, así como en diversas ideas relacionadas con la neuroprotección (v. Spencer et al., 2007), sin que hasta la fecha se hayan conseguido resultados satisfactorios en los ensayos clínicos.[6]

INHIBIDORES DE LA COLINESTERASA

La **tacrina** fue el primer fármaco autorizado para el tratamiento de la EA, ya que su acción potenciadora de la transmisión colinérgica en el SNC podría compensar el déficit colinérgico. En los ensayos clínicos se observaron mejorías moderadas en las pruebas de memoria y cognición en alrededor del 40% de los pacientes con EA, pero sin mejorías en otras mediciones funcionales que influyen en la calidad de vida. La tacrina ha de administrarse 4 veces al día y produce efectos secundarios colinérgicos, como náuseas y cólicos abdominales, así como hepatotoxicidad en algunos pacientes, por lo que dista de ser un fármaco ideal. Otros fármacos más modernos, de eficacia limitada pero mayor que la de la tacrina en cuanto a la mejoría de la calidad de vida, son el **donepecilo**, la **rivastigmina** y la **galantamina** (tabla 40.2). Estos fármacos consiguen una mejoría medible, aunque ligera, de la función cognitiva en enfermos con EA, lo que tal vez sea demasiado poco para tener repercusión de cara a la vida diaria.

Los estudios de laboratorio indican que los inhibidores de la colinesterasa pueden reducir en cierta medida la formación o la neurotoxicidad de Aβ, de forma que podrían retrasar

[6]Los autores han de admitir que, a pesar de la intensa investigación desarrollada, lamentablemente no se han encontrado nuevos fármacos dignos de mención desde la anterior edición de la presente obra.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 40.2 Inhibidores de la colinesterasa utilizados en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer[a]

Fármaco	Tipo de inhibición	Duración de la acción y dosificación	Principales efectos adversos	Observaciones
Tacrina	Afecta tanto a la AChE como a la BuChE No selectiva para el SNC	~6 h 2-3 veces al día por vía oral	Pocos efectos secundarios colinérgicos (dolor abdominal, náuseas, diarrea), hepatotoxicidad	La primera anticolinesterasa con eficacia demostrada en la enfermedad de Alzheimer Se debe monitorizar la toxicidad hepática
Donepecilo	Selectivo para la AChE y el SNC	~24 h 1 vez al día por vía oral	Ligeros efectos secundarios colinérgicos	–
Rivastigmina	Selectivo para el SNC	~8 h 2 veces al día por vía oral	Efectos secundarios colinérgicos, que tienden a desaparecer con el tratamiento mantenido	Aumento gradual de la dosis para reducir los efectos adversos
Galantamina	Afecta tanto a la AChE como a la BuChE También potencia la activación del receptor nicotínico de ACh por mecanismo alostérico	~8 h 2 veces al día por vía oral	Pocos efectos secundarios colinérgicos	–

[a]Grados similares de beneficio clínico limitado para todos los fármacos. No existen pruebas clínicas de que retrasen la progresión del cuadro, aunque los estudios en animales indican que disminuye la formación de Aβ y de placas por un mecanismo distinto de la inhibición de la colinesterasa.
AChE, acetilcolinesterasa; BuChE, butirilcolinesterasa.

la progresión de la EA al tiempo que aportan un beneficio sintomático. Sin embargo, los ensayos clínicos solo han demostrado una pequeña mejora de la función cognitiva, sin efecto alguno sobre la progresión de la enfermedad.

Se están investigando otros fármacos que parecen mejorar la función colinérgica, entre ellos otros inhibidores de la colinesterasa y varios agonistas de los receptores muscarínicos y nicotínicos. Hasta la fecha, la falta de selectividad de los agonistas ortostéricos muscarínicos ha dificultado su uso en el tratamiento de trastornos del SNC debido a la incidencia de efectos secundarios, pero esperamos el futuro desarrollo de moduladores alostéricos positivos (v. capítulo 3) que sean selectivos (p. ej., para el receptor M_1).

MEMANTINA

El otro fármaco aprobado actualmente para el tratamiento de la EA es la **memantina,** un antagonista débil de los receptores de NMDA activo por vía oral. Se introdujo inicialmente como antivírico y resurgió como posible inhibidor de la excitotoxicidad. Produce, sorprendentemente, una discreta mejoría cognitiva en la EA moderada y grave, pero no parece ser neuroprotector. Podría funcionar mediante la inhibición selectiva de la activación excesiva y patológica de los receptores de NMDA, manteniendo la activación más fisiológica. Su semivida plasmática es prolongada y los efectos adversos son cefalea, mareo, somnolencia, estreñimiento, disnea e hipertensión, así como un montón de problemas menos frecuentes. Collingridge et al. (2013) describen el potencial de otros fármacos que actúan como agonistas o moduladores alostéricos en los receptores de NMDA para mejorar las funciones cognitivas.

Inhibición de la neurodegeneración

▼En la mayoría de las enfermedades estudiadas en este capítulo, incluida la EA, el Santo Grial, por el momento esquivo, sería un fármaco que retrasara la neurodegeneración. Aunque se identificaron varias dianas bien caracterizadas, como la formación de Aβ por las β- y γ-secretasas, y la neurotoxicidad de Aβ, junto con varios modelos animales transgénicos de EA sobre los cuales evaluar los compuestos, los siguientes ensayos clínicos de fármacos dirigidos a estos procesos han resultado decepcionantes (Corbett et al., 2012). Se identificaron inhibidores de la β- y γ-secretasa. Aunque son eficaces para reducir la formación de Aβ, parecen empeorar las alteraciones cognitivas. Algunos demostraron ser tóxicos para el sistema inmunitario y el tubo digestivo, y su desarrollo se ha detenido. También se han investigado inhibidores de cinasas destinados a evitar la fosforilación de Tau (v. Brunden et al., 2009). No obstante, la gran diversidad de sitios de fosforilación y el elevado número de cinasas hace que este planteamiento resulte ciertamente complejo.

Schenk et al. (1999) desarrollaron un nuevo e ingenioso abordaje: inmunizaron a ratones transgénicos con EA utilizando la proteína Aβ y observaron que no solo se evitaba la formación de placas, sino que realmente se invertía el proceso. Los ensayos iniciales en humanos

Aplicaciones clínicas de fármacos en la demencia



- Los inhibidores de la acetilcolinesterasa y los antagonistas del receptor NMDA mejoran de forma detectable el deterioro cognitivo en ensayos clínicos, pero provocan efectos secundarios importantes y su utilidad clínica es limitada. No se ha demostrado que retrasen la neurodegeneración.
- La eficacia se controla de forma periódica en los pacientes y la administración solo se mantiene si se considera que los fármacos funcionan y que los efectos de retraso del deterioro funcional y conductual superan a los efectos adversos.

Inhibidores de la acetilcolinesterasa central

- **Donepecilo, galantamina, rivastigmina.** La **tacrina** también es eficaz pero puede causar daño hepático. En ocasiones, se registran efectos colinérgicos adversos.
- Se utilizan en formas leves a moderadas de enfermedad de Alzheimer.

Antagonistas del receptor NMDA

- Por ejemplo la **memantina** (v. capítulo 38).
- Utilizados en las formas moderadas y graves de enfermedad de Alzheimer.

se tuvieron que interrumpir por complicaciones inflamatorias neurológicas. Otros ensayos clínicos más recientes con anticuerpos Aβ monoclonales han sido decepcionantes, pero es posible que los tratamientos a base de anticuerpos se administraran demasiado tarde en la progresión de la enfermedad y que una intervención más precoz pudiera haber obtenido beneficios terapéuticos.

Los estudios epidemiológicos indicaron que algunos antiinflamatorios no esteroideos (AINE; v. capítulo 26) usados habitualmente para tratar la artritis reducían la probabilidad de desarrollar EA. Esta idea ha recibido el respaldo de numerosos estudios con animales: los modelos genéticos de ratón que carecían de subtipos específicos de los receptores de prostaglandinas demostraban ser resistentes a modelos experimentales de enfermedad neurodegenerativa. Por desgracia, hasta la fecha, los ensayos clínicos realizados con varios AINE no han logrado mostrar indicios de beneficios constantes (Breitner et al., 2011). Sin duda, los AINE pueden tener efectos adversos en las fases finales de la EA, pero, en personas asintomáticas, el **naproxeno** reduce la incidencia a largo plazo de EA.

Las placas Aβ captan cobre y cinc y la eliminación de estos iones metálicos facilita la disolución de las placas. El fármaco amebicida **clioquinol** es un quelante de metales que causa regresión de los depósitos de amiloide en modelos animales de EA, y se ha demostrado algún beneficio en ensayos clínicos iniciales. El clioquinol tiene efectos tóxicos conocidos en las personas, lo que impide su uso, pero se están investigando quelantes de estos metales que resulten menos tóxicos.

La escasez de factores de crecimiento (sobre todo de factor de crecimiento nervioso) podría contribuir a la pérdida de neuronas colinérgicas del prosencéfalo que se observa en la EA. La administración de factores de crecimiento en el encéfalo no es una forma realista de tratamiento sistemático, pero se están investigando formas alternativas, como el implante de células manipuladas genéticamente para que secreten factor de crecimiento nervioso.

Otras estrategias. Estas son el desarrollo de nuevos fármacos, así como el uso de fármacos establecidos ya empleados para tratar otras enfermedades no relacionadas (v. Corbett et al., 2012).

Los nuevos y potentes antagonistas histaminérgicos H_3 tal vez mejoren las funciones cognitivas en la EA (v. Brioni et al., 2011). También incrementan la alerta y podrían usarse para tratar la narcolepsia (v. capítulo 48).

El **levetiracetam,** un antiepiléptico con un novedoso mecanismo de acción, quizás ralentice el desarrollo de la EA.

Los estudios de cohorte longitudinales indican que el tratamiento antihipertensivo podría correlacionarse con una reducción de la incidencia de EA (v. Corbett et al., 2012). No están claros los motivos, pero es posible que dependan de una disminución de procesos inflamatorios en el encéfalo.

El **caprilideno** (triglicérido caprílico) proviene del aceite de coco.[7] El organismo lo degrada para liberar cetonas, fuente de energía alternativa a la glucosa. Hay ciertos indicios de que la utilización de la glucosa está alterada en la EA. Tal vez resulte útil en la EA leve o moderada para mejorar la memoria y las funciones cognitivas, pero no revierte la degeneración neuronal.

La **latrepirdina** está siendo evaluada en ensayos clínicos para el tratamiento de la EA. Su farmacología es compleja y aún están por determinar cuáles de sus acciones son responsables de posibles beneficios terapéuticos.

Los estudios observacionales apuntaron a que las estatinas podrían prevenir la demencia, pero esto no ha sido confirmado prospectivamente en ensayos clínicos.

ENFERMEDAD DE PARKINSON

CARACTERÍSTICAS DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

La EP (v. revisión de Schapira, 2009) es un trastorno progresivo del movimiento que afecta principalmente a los ancianos. Sus síntomas fundamentales son:

- Supresión de los movimientos voluntarios *(bradicinesia)*, debida en parte a la rigidez muscular y en parte a una inercia inherente del sistema motor, lo que significa que la actividad motora es difícil tanto de detener como de iniciar.
- Temblor de reposo, que suele iniciarse en las manos (temblor de «hacer rodar píldoras») y que tiende a disminuir durante la actividad voluntaria.
- Rigidez muscular, detectable como una mayor resistencia a los movimientos pasivos de las extremidades.
- Grado variable de deterioro cognitivo.

Los pacientes parkinsonianos caminan con una marcha característica en la que arrastran los pies. Les resulta difícil iniciarla pero, una vez iniciada, no pueden parar o cambiar de dirección rápidamente. La EP suele asociarse a demencia, depresión y disfunción autónoma, porque los procesos degenerativos no se limitan a los núcleos de la base, sino que afectan también a otras partes del encéfalo. Los síntomas no motores pueden aparecer antes que los motores, y a menudo son los predominantes en los últimos estadios de la enfermedad.

A menudo no se encuentra una causa evidente que justifique la EP, aunque a veces se debe a isquemia cerebral, una encefalitis vírica u otros tipos de lesión. Algunos fármacos producen síntomas similares, sobre todo los que reducen la cantidad de dopamina en el encéfalo (p. ej., **reserpina;** v. capítulo 14) o los que bloquean los receptores dopaminérgicos (p. ej., antipsicóticos como la **clorpromacina;** v. capítulo 46). Existen casos raros de EP familiar de comienzo precoz y se han identificado varias mutaciones génicas, entre las que se cuentan las de la *sinucleína* y la *parquina* (v. más adelante). Las mutaciones en el gen que codifica la cinasa 2 de la repetición rica en leucina (LRRK2) también han sido asociadas con la EP. El estudio de las mutaciones aportó algunas indicaciones sobre el mecanismo que explica los procesos neurodegenerativos.

Alteraciones neuroquímicas

La EP afecta a los núcleos de la base y su origen neuroquímico fue descubierto por Hornykiewicz en 1960, cuando demostró que la cantidad de dopamina era muy escasa (en general, menos del 10% de la normal) en la sustancia negra y el núcleo estriado (v. capítulo 39) de los cerebros *post mortem* de pacientes con EP, lo que se asociaba a una pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra y a degeneración de las terminaciones nerviosas en el estriado.[8] Las neuronas que contienen otras monoaminas, como la noradrenalina y la 5-hidroxitriptamina, también están afectadas. La pérdida gradual de dopamina se produce a lo largo de varios años, mientras que los síntomas de la EP solo aparecen cuando la cantidad de dopamina en el estriado disminuye hasta el 20-40% de la normal. Las lesiones del haz nigroestriado o el vaciamiento de dopamina inducida por medios químicos en los animales de experimentación también causan síntomas de EP. El síntoma más claramente relacionado con la deficiencia de dopamina es la *bradicinesia,* que aparece de inmediato y de forma constante en los animales lesionados. La rigidez y el temblor se deben a alteraciones neuroquímicas más complejas de otros transmisores (en especial, acetilcolina, noradrenalina, 5-HT y GABA [ácido γ-aminobutírico]), además de la dopamina. En las lesiones experimentales, la del haz nigroestriado tiene otras dos consecuencias secundarias, una hiperactividad del resto de las neuronas dopaminérgicas, que muestran una mayor velocidad de recambio del transmisor y un aumento del número de receptores de dopamina, que se traduce en un estado de hipersensibilidad a la desnervación (v. capítulo 12). En el estriado se expresan los receptores D_1 (excitador) y D_2 (inhibidor)

[7]En ocasiones se le denomina «alimento medicinal».

[8]Se está descubriendo que otros tipos de neuronas también están afectadas. En este capítulo nos centramos en la vía dopaminérgica nigroestriada porque es la más importante respecto a los tratamientos actuales.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

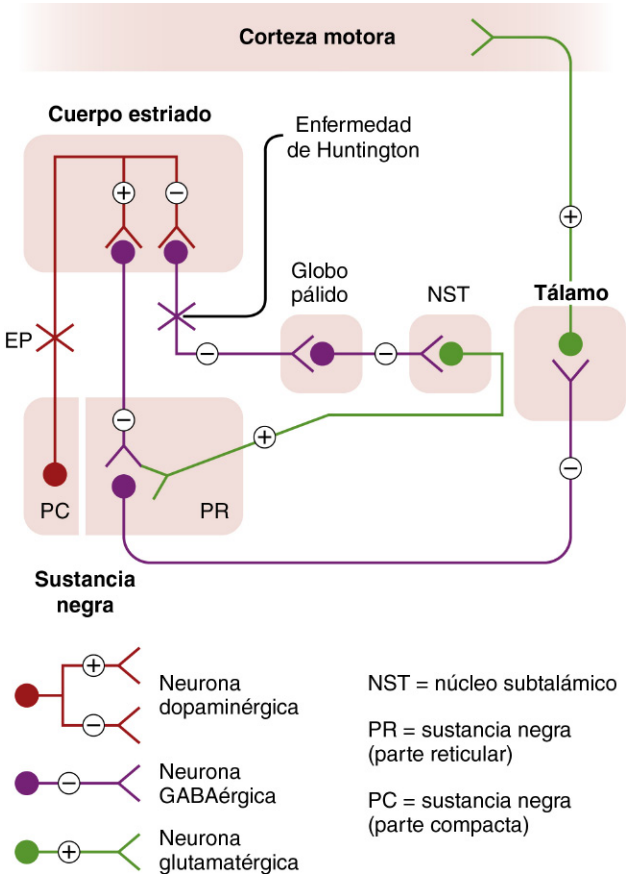


Fig. 40.4 Diagrama simplificado de la organización del sistema motor extrapiramidal y de los defectos que aparecen en las enfermedades de Parkinson (EP) y Huntington. En condiciones normales la actividad de las neuronas dopaminérgicas nigroestriadas produce excitación de las neuronas estriatonigrales e inhibición de las neuronas del estriado que se proyectan hacia el globo pálido. Dadas las distintas vías implicadas, la actividad de las neuronas GABAérgicas de la sustancia negra queda suprimida, liberando la inhibición del tálamo y la corteza y causando una activación motora. En la EP, la vía dopaminérgica de la sustancia negra (parte compacta) al estriado se altera. En la enfermedad de Huntington se altera la vía estriado-pálida GABAérgica, lo que se traduce en efectos opuestos a los observados en la EP.

(v. capítulo 39), con cantidades menores de receptores D_3 y D_4. La figura 40.4 muestra un diagrama simplificado del circuito neuronal implicado y las vías que se afectan principalmente en la EP y la corea de Huntington.

Las interneuronas colinérgicas del estriado (no se muestran en la figura 40.4) también están implicadas en la EP y la corea de Huntington. La dopamina inhibe de forma importante la liberación de acetilcolina en el estriado y se ha sugerido que la hiperactividad de estas neuronas colinérgicas contribuye a los síntomas de la EP. En la enfermedad de Huntington sucede lo contrario y en ambos trastornos los tratamientos orientados a recuperar el equilibrio entre las neuronas dopaminérgicas y colinérgicas pueden resultar beneficiosos hasta cierto punto.

PATOGENIA DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Como sucede en otros trastornos neurodegenerativos, la lesión neuronal en la EP está causada por un plegamiento anómalo y la consecuente agregación de proteínas, al que contribuyen y ayudan otros «villanos» habituales, es decir, la excitotoxicidad, la disfunción mitocondrial, el estrés oxidativo, la inflamación y la apoptosis. Duty y Jenner (2011) describieron algunos aspectos de la patogenia y modelos animales de EP.

Neurotoxinas

Un acontecimiento casual arrojó nueva luz sobre la posible etiología de la EP. En 1982, un grupo de jóvenes drogadictos de California presentó bruscamente una forma excepcionalmente grave de EP (conocida como el síndrome del «adicto congelado»), cuya causa resultó ser la 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP), un contaminante en la preparación ilegal de heroína sintética (v. Langston, 1985). La MPTP produce una destrucción irreversible de las neuronas dopaminérgicas nigroestriadas en varias especies, generando un estado similar a la EP en los primates. Esta sustancia actúa cuando se convierte en el metabolito tóxico MPP^+ por acción de la enzima monoaminooxidasa (MAO; específicamente por el subtipo MAO-B presente en células de la glía; v. capítulos 14 y 47). El sistema de transporte de la dopamina capta el MPP^+ que, por tanto, actúa de forma selectiva sobre las neuronas dopaminérgicas, inhibe las reacciones de oxidación mitocondriales y provoca estrés oxidativo. Parece que la MPTP destruye de manera selectiva las neuronas nigroestriadas sin afectar a las dopaminérgicas de otras localizaciones, aunque se desconoce la razón de esta especificidad. También es menos eficaz en ratas que en primates, aunque los ratones sí muestran cierta sensibilidad. La **selegilina,** un inhibidor selectivo de la MAO-B, evita la neurotoxicidad inducida por MPTP, pues bloquea su conversión a MPP^+. La selegilina se usa también para tratar la EP (v. más adelante); además de inhibir la degradación de la dopamina, podría actuar bloqueando la activación metabólica de una posible sustancia de origen endógeno o ambiental, que siendo similar a la MPTP estuviera implicada en la producción de la EP. La propia dopamina podría ser la culpable, porque su oxidación origina metabolitos potencialmente tóxicos. Tanto si la acción de la MPTP es un reflejo de la patogenia natural de la EP, como si no lo es, resulta muy útil como herramienta experimental para analizar posibles tratamientos.

El deterioro de la función mitocondrial es una de las características de la enfermedad en humanos. Varios herbicidas, como la **rotenona,** que inhibe de forma selectiva la función mitocondrial, provocan en animales un síndrome similar a la EP. En humanos, la EP es más frecuente en áreas rurales que en zonas urbanas, lo que indica que las toxinas ambientales podrían ser un factor implicado en su etiología.

Aspectos moleculares

▼La EP, al igual que otras enfermedades neurodegenerativas, se asocia a la aparición de agregados proteicos conocidos como *cuerpos de Lewy* en distintas partes del encéfalo. Están formados principalmente por *α-sinucleína,* una proteína sináptica de función desconocida que se encuentra en grandes cantidades en los encéfalos normales. Datos recientes apuntan a que la α-sinucleína podría actuar como una proteína de tipo prión (v. más adelante), y que la EP es en realidad una enfermedad de tipo prión (Poewe et al., 2012). La α-sinucleína normalmente está presente en una conformación de hélice α. Sin embargo, en determinadas circunstancias, por ejemplo, duplicación, triplicación o mutación genética, puede sufrir un cambio de configuración a una estructura rica en láminas β que se polimeriza para formar agregados tóxicos y placas de amiloide. En los tipos infrecuentes de EP hereditaria (v. más adelante) se producen mutaciones. Se cree que el plegamiento incorrecto y la agregación hacen a la proteína resistente a la degradación intracelular, causando que se apile en los cuerpos de Lewy. En los pacientes parkinsonianos que recibieron injertos de neuronas dopaminérgicas fetales (v. más adelante), estas neuronas desarrollaron cuerpos de Lewy al cabo de cierto tiempo; se ha postulado que la α-sinucleína mal plegada habría migrado del tejido original al injertado.

Es posible (v. Lotharius y Brundin, 2002) que la función normal de la α-sinucleína se relacione con el reciclado de las vesículas sinápticas y que la forma mal plegada pierda su capacidad

funcional, lo que se traduce en alteraciones en el depósito vesicular de dopamina. Esto puede condicionar un incremento de la dopamina en el citosol, cuya degradación produce especies de oxígeno reactivas y la consiguiente neurotoxicidad. En concordancia con esta hipótesis de la α-sinucleína, otra mutación asociada a la EP *(parquina)* también afecta a una proteína que participa en la degradación intracelular de las proteínas.

▼Se han reconocido otras mutaciones genéticas como factores de riesgo de la EP de inicio precoz y que afectan a proteínas implicadas en la función de las mitocondrias, de forma que las células resultarían más sensibles al estrés oxidativo. Por tanto, se está consiguiendo lentamente reproducir un cuadro cuya patogenia se puede parecer a la de la EP. Dentro de la célula se acumula una α-sinucleína mal plegada, lo cual está facilitado por sobreexpresión, mutaciones genéticas o posiblemente por factores ambientales, y que es consecuencia de una mala degradación de proteínas (secundaria a la deficiencia de parquina). Así se forman los cuerpos de Lewy, que por mecanismos desconocidos alteran la supervivencia celular. Si se aumenta el estrés oxidativo, como consecuencia de la isquemia, de los tóxicos mitocondriales o de las mutaciones de determinadas proteínas mitocondriales, tendrá lugar la muerte celular.

Enfermedad de Parkinson

- Enfermedad degenerativa de los núcleos de la base que causa hipocinesia, temblor de reposo, y rigidez muscular, a menudo acompañados de demencia y disfunción autónoma.
- Se asocia a la agregación de α-sinucleína (una proteína que normalmente participa en el reciclado de vesículas) en forma de los característicos cuerpos de Lewy.
- Suele ser idiopática, pero puede aparecer tras un accidente cerebrovascular o infecciones víricas, o puede ser inducida por fármacos (antipsicóticos). Se describen raras formas familiares, asociadas a diversas mutaciones de genes, incluido el de la α-sinucleína.
- Se asocia con degeneración de neuronas dopaminérgicas nigroestriadas que da lugar a los síntomas motores, mientras que una neurodegeneración más generalizada causaría demencia y depresión.
- La 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina **(MPTP),** una neurotoxina que afecta a las neuronas dopaminérgicas, puede inducir una EP. Es posible que en la enfermedad de Parkinson humana intervengan neurotoxinas ambientales parecidas y factores genéticos.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

En la actualidad, los principales fármacos empleados (fig. 40.5) son los siguientes:

- **Levodopa** (a menudo en combinación con **carbidopa** y **entacapona**).
- Agonistas de la dopamina (p. ej., **pramipexol, ropinirol, bromocriptina**).
- Inhibidores de la monoaminooxidasa B (MAO-B) (p. ej., **selegilina, rasagilina**).
- Ocasionalmente, se utilizan antagonistas de los receptores muscarínicos de ACh (p. ej., **orfenadrina, prociclidina** y **trihexifenidilo**).

Ninguno de los fármacos empleados para tratar la EP afecta a la progresión de la enfermedad. Se pueden consultar revisiones generales de los actuales y los futuros abordajes terapéuticos de la enfermedad en Schapira (2009) y Poewe et al. (2012).

LEVODOPA

La **levodopa** es el tratamiento de primera línea en la EP y casi siempre se combina con un inhibidor de la dopa descarboxilasa, ya sea **carbidopa** o **benseracida,** lo que permite reducir las dosis necesarias en unas 10 veces y amortigua los efectos secundarios periféricos. Aunque una gran parte cual se inactiva por la MAO de la pared intestinal, este fármaco se absorbe bien en el intestino delgado, un proceso que depende de un transporte activo. La semivida plasmática es corta (unas 2 h). Se han desarrollado formulaciones de liberación lenta orales y subcutáneas. El inhibidor de la descarboxilasa impide en gran medida la conversión a dopamina en la periferia que, de otra forma, afectaría al 95% de la dosis de levodopa y provocaría molestos efectos secundarios. La descarboxilación es rápida en el encéfalo, ya que los inhibidores de la descarboxilasa no atraviesan la barrera hematoencefálica. No se sabe con seguridad si el efecto depende de un aumento de la liberación de dopamina a partir de las pocas neuronas dopaminérgicas supervivientes o de una «inundación» de la sinapsis con dopamina formada en otro lugar. Como los agonistas sintéticos de dopamina (v. más adelante) son igual de eficaces, esta explicación última se considera más probable y los estudios en animales indican que la levodopa puede actuar incluso en ausencia de terminaciones nerviosas dopaminérgicas. En cualquier caso, la eficacia terapéutica del compuesto disminuye a medida que la enfermedad progresa, por lo que es posible que una parte de su acción se lleve a cabo a través de neuronas dopaminérgicas aún funcionantes. Se utiliza la combinación de levodopa, un inhibidor de la dopa descarboxilasa y un inhibidor de la catecol-*O*-metiltransferasa (COMT) (p. ej., **entacapona** o **tolcapona;** v. capítulo 14), con el fin de inhibir su degradación, en pacientes que sufren molestias por las fluctuaciones motoras del «final de dosis».

Eficacia terapéutica

Alrededor del 80% de los pacientes muestra una mejoría inicial con levodopa, sobre todo en lo que se refiere a la rigidez y la bradicinesia, y el 20% logra una recuperación completa de la función motora. A medida que la enfermedad progresa, la eficacia de la levodopa disminuye gradualmente (fig. 40.6). En un estudio típico de 100 pacientes tratados con levodopa durante 5 años, solo 34 se encontraban mejor de lo que estaban antes de iniciar el estudio, 32 murieron y 21 abandonaron el estudio. Es probable que la pérdida de eficacia de la levodopa se deba fundamentalmente a la progresión natural de la enfermedad, pero también pueden contribuir una regulación a la baja del número de receptores y otros mecanismos de compensación. No existen pruebas de que la levodopa pueda acelerar realmente el proceso neurodegenerativo mediante una síntesis excesiva de dopamina, como se sospechaba sobre una base teórica. En conjunto, la levodopa aumenta la esperanza de vida de los pacientes con EP, probablemente por una mejoría de la función motora, aunque algunos síntomas no mejoran (p. ej., la disfagia o la disminución de la capacidad cognitiva).

Efectos adversos

Existen dos tipos principales de efectos adversos:

1. Movimientos involuntarios (discinesia), que no aparecen inicialmente pero que se desarrollan en la mayor parte de los pacientes a los 2 años de comenzar el tratamiento con levodopa. Estos movimientos suelen afectar a la cara y los miembros y pueden llegar a ser muy graves. Se producen en relación con el efecto terapéutico máximo y el margen entre el efecto beneficioso y la discinesia se va acortando de forma progresiva. La levodopa es un fármaco de acción corta y las fluctuaciones de su concentración plasmática pueden facilitar la aparición de discinesias, de forma que los agonistas dopaminérgicos de acción más prolongada ocasionan menos problemas en este sentido.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

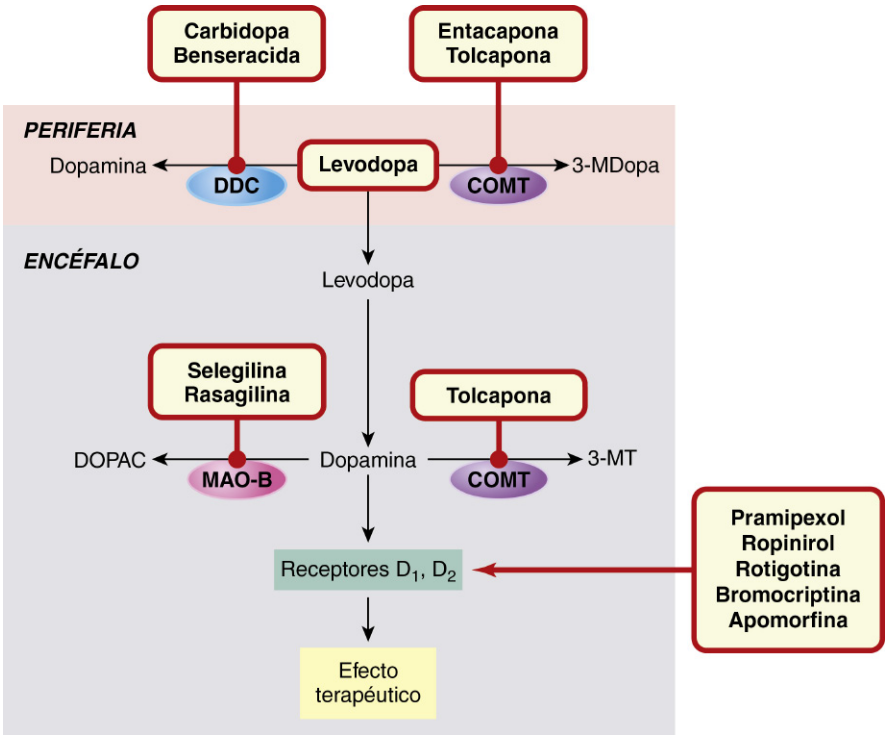


Fig. 40.5 Lugares de acción de los fármacos utilizados para tratar la enfermedad de Parkinson. La levodopa penetra en el encéfalo y se convierte en dopamina (el neurotransmisor deficitario). La inactivación de la levodopa en la periferia se evita con inhibidores de la DDC y la COMT. Por su parte, la inactivación de la levodopa en el encéfalo disminuye con los inhibidores de la COMT y la MAO-B. Los agonistas de la dopamina actúan directamente sobre los receptores de dopamina del estriado. COMT, catecol-*O*-metiltransferasa; DDC, DOPA descarboxilasa; DOPAC, ácido dihidrofelnilacético; MAO-B, monoaminooxidasa B; 3-MDopa, 3-metoxidopa; 3-MT, 3-metoxitirosina.

2. Pueden aparecer fluctuaciones rápidas del estado clínico, en las que la bradicinesia y la rigidez empeoran bruscamente durante períodos que oscilan entre algunos minutos y varias horas, para después volver a mejorar de nuevo. Este «efecto *on-off*» no se observa en los pacientes no tratados con levodopa, aunque tomen otras medicaciones contra la EP. El «efecto *off*» puede ser tan brusco que algunos sujetos se detienen cuando están andando y se sienten pegados al suelo o son incapaces de levantarse de una silla en la que se habían sentado normalmente pocos minutos antes. Igual que sucede con las discinesias, se cree que las fluctuaciones reflejan los cambios de la concentración plasmática de levodopa y se ha propuesto que, a medida que la enfermedad avanza, las neuronas van perdiendo la capacidad para almacenar dopamina, por lo que los beneficios terapéuticos de la levodopa dependen cada vez más de la formación continua de dopamina extraneuronal, es decir, del aporte continuo del compuesto. El uso de preparados de liberación mantenida o la coadministración de inhibidores de COMT, como la **entacapona,** puede contrarrestar las fluctuaciones de las concentraciones plasmáticas de levodopa.

Además de estos efectos secundarios de desarrollo lento, la levodopa ocasiona varios efectos agudos que afectan a la mayoría de los pacientes al principio del tratamiento, aunque tienden a desaparecer algunas semanas después; los más importantes son:

- Náuseas y anorexia: la **domperidona,** un antagonista de la dopamina de acción periférica, que actúa sobre la zona gatillo quimiorreceptora (en la cual la barrera hematoencefálica es permeable) pero que no accede a los ganglios basales, puede ser útil para evitar este efecto.
- Hipotensión: la hipotensión postural representa un problema en unos pocos pacientes.
- Efectos psicológicos: al aumentar la actividad de la dopamina en el encéfalo, la levodopa puede causar un síndrome esquizofrénico (v. capítulo 46), con delirios y alucinaciones; los síntomas más frecuentes son confusión, desorientación, insomnio y pesadillas, que surgen en el 20% de los casos.

AGONISTAS DE LA DOPAMINA

La **bromocriptina,** la **pergolida** y la **cabergolina** muestran una discreta selectividad por los receptores $D_{2/3}$ respecto a los D_1 (v. capítulo 39). La bromocriptina, que inhibe la liberación de prolactina en la hipófisis anterior, se utilizó inicialmente en el tratamiento de la galactorrea y la ginecomastia (capítulo 33). Aunque son eficaces para tratar los síntomas de la EP, la utilidad de estos fármacos está limitada por sus efectos secundarios, como náuseas y vómitos, somnolencia y riesgo de fibrosis en los pulmones, el retroperitoneo y el pericardio. Estos inconvenientes han hecho que ambos hayan sido reemplazados por el **pramipexol** y el **ropinirol,** selectivos para $D_{2/3}$ y mejor tolerados, y que no presentan, además, las fluctuaciones de eficacia asociadas a la levodopa. Sin embargo, estos fármacos causan somnolencia y a veces alucinaciones y, según recientes hallazgos, es posible que den lugar a una predisposición a conductas compulsivas causantes de ludopatía[9] o adicción a la comida o al sexo, en procesos que pueden vincularse a las funciones de «recompensa» relacionadas con la dopamina (v. capítulo 49).

[9]En 2008, un tribunal estadounidense decretó una indemnización por valor de 8,2 millones de dólares a un demandante que se convirtió en jugador compulsivo (con la consiguiente pérdida económica) después de haber tomado pramipexol para el tratamiento de la EP, como consecuencia de un efecto secundario que el laboratorio fabricante del fármaco conocía.

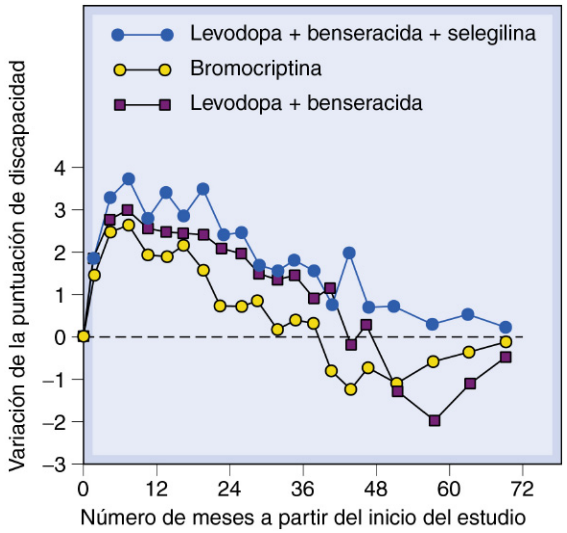


Fig. 40.6 Comparación entre las combinaciones levodopa/benseracida, levodopa/benseracida/selegilina y la bromocriptina sola en la progresión de los síntomas de la enfermedad de Parkinson. Se realizó una evaluación de los pacientes (249-271 en cada grupo de tratamiento) con una puntuación de valoración estándar de discapacidad. Antes del tratamiento, la tasa media de pérdida fue de 0,7 unidades/año. Los tres tipos de tratamiento produjeron una mejoría de la puntuación inicial que duró de 2 a 3 años, pero después disminuyó el efecto, bien porque los pacientes dejaron de responder al tratamiento, bien por la progresión de la enfermedad. Parece que la bromocriptina fue algo menos eficaz que los protocolos con levodopa y en su grupo también se produjeron más abandonos por efectos secundarios. *(Tomado de Parkinson's Disease Research Group 1993 Br Med J 307, 469-472.)*

Un inconveniente de los actuales agonistas de la dopamina es su corta semivida plasmática (6-8 h), que hace necesarias tres dosis diarias, aunque actualmente se dispone de formulaciones de liberación lenta que se administran una sola vez al día.

La **rotigotina** es un nuevo fármaco administrado mediante parche transdérmico, con eficacia y efectos secundarios similares.

La **apomorfina,** administrada mediante inyección, se utiliza a veces para controlar el «efecto *off*» de la levodopa. Debido a su fuerte acción emética, debe combinarse con un antiemético oral. Presenta otros importantes efectos adversos, (cambios del estado de ánimo y del comportamiento, arritmias cardíacas, hipotensión), por lo que debe considerarse como último recurso cuando otros medicamentos no se muestran eficaces.

INHIBIDORES DE LA MAO-B

La **selegilina** es un inhibidor selectivo de la MAO-B[10] que no presenta los efectos periféricos adversos de los inhibidores de la MAO no selectivos empleados en el tratamiento de la depresión (capítulo 47) y, a diferencia de estos, no provoca la denominada «reacción al queso» ni sus interacciones con otros fármacos son tan frecuentes. La inhibición de la MAO-B protege a la dopamina de la degradación extraneuronal, por lo que este fármaco se empleó en un principio como un complemento de la levodopa. Los estudios a largo plazo demostraron que la combinación de selegilina y levodopa era más eficaz que esta última sola, tanto con respecto al alivio de los síntomas como en cuanto a la prolongación de la vida. El descubrimiento de la intervención de la MAO-B en la neurotoxicidad (v. anteriormente) indicó que la selegilina podría ser neuroprotectora y no limitarse solamente a potenciar la acción de la levodopa, pero los estudios clínicos no respaldan esta idea. En un ensayo clínico a gran escala (v. fig. 40.6) no se apreciaron diferencias cuando se añadió selegilina al tratamiento con levodopa/benseracida. La selegilina es metabolizada a anfetamina y, en ocasiones, produce excitación, ansiedad e insomnio. La **rasagilina,** un fármaco muy similar, no presenta este efecto adverso y es posible que retrase la progresión de la enfermedad además de aliviar sus síntomas (Olanow et al., 2009). La **safinamida,** en fase de ensayo clínico, es un nuevo fármaco que inhibe la MAO-B y la recaptación de dopamina.

[10]La MAO-B del encéfalo se localiza fundamentalmente en células gliales y también en neuronas serotoninérgicas (aunque, sorprendentemente, no parece que se expresen en neuronas dopaminérgicas).

OTROS FÁRMACOS UTILIZADOS EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Amantadina

▼ La amantadina se introdujo como un fármaco antivírico y en 1969 se descubrió de manera accidental que resultaba beneficiosa en la EP. Son muchos los posibles mecanismos de acción propuestos a partir de pruebas neuroquímicas que indican que aumenta la liberación de dopamina, inhibe la recaptación de las aminas o ejerce una acción directa sobre los receptores de dopamina. Más recientemente se ha descrito el bloqueo de los receptores de NMDA mediante la estabilización de los estados cerrados del canal, lo que podría suponer una nueva diana de los fármacos antiparkinsonianos.

La amantadina es menos eficaz que la levodopa o la bromocriptina en el tratamiento de la EP, pero resulta eficaz para reducir las discinesias secundarias al tratamiento prolongado con levodopa (v. anteriormente).

Antagonistas de la acetilcolina

▼ Durante más de un siglo, hasta que se descubrió la levodopa, el tratamiento fundamental de la EP consistía en atropina y fármacos similares. Los receptores muscarínicos de la acetilcolina ejercen un efecto inhibidor sobre las terminaciones nerviosas dopaminérgicas, y su bloqueo compensa en parte la falta de dopamina. Los efectos secundarios de los antagonistas muscarínicos, tales como sequedad de boca, estreñimiento, trastornos de la visión y retención urinaria, suelen ser muy molestos y en este momento apenas se utilizan, salvo para tratar la EP en pacientes que reciben antipsicóticos (que son antagonistas de la dopamina y, por tanto, anulan el efecto de la levodopa; v. capítulo 46).

NUEVAS ESTRATEGIAS FARMACOLÓGICAS

▼ Los posibles nuevos tratamientos para la EP son antagonistas del receptor A_{2A} de adenosina (p. ej., **istradefilina** y **preladenant**), antagonistas 5-HT_{1A} (p. ej., **sarizotán**) y antagonistas o moduladores alostéricos negativos del receptor del glutamato (que actúan sobre los receptores mGluR5, AMPA o NMDA), así como inhibidores de la COMT nuevos y mejorados. Poewe et al. (2012) ofrecen más información al respecto.

TRASPLANTE NEURONAL, TERAPIA GÉNICA Y ESTIMULACIÓN ENCEFÁLICA

▼ La enfermedad de Parkinson es la primera enfermedad neurodegenerativa para el tratamiento de la cual se realizó un trasplante de neuronas en 1982, en medio de una gran expectación. Se realizaron varios intentos de trasplante, basados en la inyección de células fetales disociadas (neuroblastos) directamente en el cuerpo estriado. Los ensayos clínicos realizados en pacientes con EP se centraron en la inyección de células mesencefálicas de fetos humanos abortados. Aunque se ha demostrado que esos trasplantes sobreviven y establecen conexiones dopaminérgicas funcionales, esta estrategia ha caído en desgracia últimamente. Algunos pacientes desarrollaron con el tiempo discinesias graves, posiblemente debido a la sobreproducción de dopamina. El uso de material fetal está, lógicamente, lleno de dificultades (para un solo trasplante suelen ser necesarias células de cinco o más fetos), por lo que las expectativas de cara al futuro se basan fundamentalmente en la posibilidad de desarrollar trasplantes de células madre (v. Lindvall y Kokaia, 2009; Nishimura y Takahashi, 2013).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Fármacos utilizados en la enfermedad de Parkinson



- Los fármacos actúan contrarrestando la deficiencia de dopamina en los núcleos de la base o bloqueando los receptores muscarínicos. Ninguno de los fármacos existentes influye en la neurodegeneración subyacente.
- Los fármacos incluyen:
  - **Levodopa** (precursor de la dopamina; capítulo 14), se administra junto con un inhibidor de la dopa descarboxilasa periférica (p. ej., **carbidopa**) para minimizar sus efectos secundarios; a veces se administra también un inhibidor de la catecol-*O*-metiltransferasa (p. ej., **entacapona**), sobre todo en pacientes con fluctuaciones motoras de «final de dosis».
  - Agonistas del receptor de dopamina **(pramipexol, ropinirol, rotigotina, bromocriptina);** la **rotigotina** está disponible en parche transdérmico.
  - Inhibidores de la monoaminooxidasa B **(selegilina, rasagilina).**
  - **Amantadina** (que puede potenciar la liberación de dopamina).
  - **Orfenadrina** (antagonista del receptor muscarínico utilizado en el parkinsonismo causado por antipsicóticos).
- El neurotrasplante, aún en fase experimental, podría ser eficaz, pero sus resultados son variables; pueden producirse discinesias de desarrollo lento.

La terapia génica (v. capítulo 59) en la EP está dirigida a aumentar la síntesis de neurotransmisores y factores neurotróficos, como:

- Dopamina en el estriado, mediante la expresión de tirosina hidroxilasa o dopa-descarboxilasa.
- GABA en el núcleo subtalámico, por sobreexpresión de ácido glutámico descarboxilasa (para reducir las aferencias excitadoras a la sustancia negra; v. fig. 40.4).
- Factores neurotróficos, como neurturina, análogo del factor neurotrófico derivado de la glía (GDNF).

La estimulación eléctrica de los núcleos subtalámicos con electrodos implantados (que inhiben la actividad neuronal en curso, lo que resulta equivalente a una ablación reversible) se aplica en casos graves y puede mejorar las disfunciones motoras propias de la EP; sin embargo, no mejora ni la capacidad cognitiva ni otros síntomas, y no detiene el proceso neurodegenerativo (v. Okun, 2012).

ENFERMEDAD DE HUNTINGTON

▼La enfermedad de Huntington (EH) es un trastorno hereditario (autosómico dominante) que origina una degeneración cerebral progresiva, comienza en la edad adulta y da lugar a un rápido deterioro que conduce a la muerte. Además de demencia, causa síntomas motores graves en forma de movimientos coreicos (involuntarios rápidos y descoordinados), especialmente de los dedos, la cara y la lengua. Es el más frecuente del grupo de trastornos neurodegenerativos denominados por *repetición de trinucleótidos,* ya que se asocia a una expresión de varias repeticiones de la secuencia CAG en genes concretos, que causa la aparición de un elevado número (50 o más) de residuos consecutivos de glutamina en el extremo aminoterminal de la proteína expresada (v. Walker 2007). Cuanto mayor sea el número de repeticiones, más rápidamente se presentarán los síntomas. La proteína codificada por el gen de la EH, la *huntingtina,* que normalmente posee una cadena de menos de 30 residuos de glutamina, es una proteína citosólica soluble de función desconocida y que se encuentra en todas las células. La EH se desarrolla cuando la proteína mutante contiene 40 repeticiones o más. Las largas cadenas poli-Gln reducen la solubilidad de la huntingtina y favorecen la formación de agregados, que se constituyen a partir de fragmentos proteolíticos aminoterminales entre los que se cuenta la región poli-Gln. Como en el caso de la EA y de la EP, la agregación es, probablemente, la responsable de la pérdida neuronal que afecta principalmente a la corteza y el estriado, determinando el desarrollo de una demencia progresiva y de movimientos involuntarios (coreiformes) graves. Los estudios *post mortem* de encéfalos revelan que la cantidad de dopamina en el estriado es normal o está algo aumentada, pero con una reducción del 75% de la actividad de la descarboxilasa del ácido glutámico, la enzima responsable de la síntesis de GABA (capítulo 38). Se cree que la pérdida de la inhibición mediada por el GABA en los núcleos de la base provoca una hiperactividad de las sinapsis dopaminérgicas, lo que hace que, en cierto sentido, esta enfermedad sea la imagen opuesta de la EP (v. fig. 40.4).

Los efectos de los fármacos que influyen en la transmisión dopaminérgica son, por tanto, opuestos a los observados en la EP, de forma que los antagonistas de la dopamina reducen eficazmente los movimientos involuntarios, mientras que los medicamentos como la levodopa y la bromocriptina los empeoran. Los productos utilizados para aliviar los síntomas motores son la **tetrabenacina** (un inhibidor del transportador vesicular de monoaminas que reduce el almacenamiento de dopamina; capítulo 14), antagonistas dopaminérgicos como la **clorpromacina** (capítulo 46), y el **baclofeno,** un agonista del GABA (capítulo 38). Otros tratamientos farmacológicos son los antidepresivos, los eutimizantes (v. capítulo 47) y las benzodiacepinas (v. capítulo 44) para reducir la depresión, altibajos anímicos y ansiedad asociados al trastorno. Ninguno de estos fármacos afecta a la demencia ni retrasa la evolución de la enfermedad. Es posible que, cuando podamos contar con ellos, resulten útiles los compuestos que inhiban la excitotoxicidad, los oligonucleótidos antisentido que reduzcan la expresión de huntingtina mutada, o posiblemente las técnicas de trasplante neuronal.

ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS POR PRIONES

▼Un grupo de enfermedades humanas y animales asociadas a un tipo de neurodegeneración característico, conocido como *encefalopatía espongiforme* por el aspecto vacuolado del encéfalo afectado, es objeto de una intensa actividad investigadora (v. Collinge, 2001; Prusiner, 2001). Una característica esencial de estas enfermedades es que se transmiten a través de un agente infeccioso, aunque, en general, no entre especies. El interés surgido recientemente se debió sobre todo al descubrimiento de que la forma bovina de la enfermedad, la encefalopatía espongiforme bovina (EEB), puede transmitirse al ser humano. Las distintas formas humanas de la enfermedad incluyen la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ), no relacionada con la EEB, y la nueva forma variante (vECJ), debida a la ingestión o al contacto estrecho con tejidos humanos o bovinos infectados. Otra forma humana es el *kuru,* una enfermedad neurodegenerativa que afectaba a las tribus caníbales de Papúa Nueva Guinea. Todas estas enfermedades ocasionan una demencia progresiva, a veces rápida, con pérdida de la coordinación motora, para la que, por el momento, no existe ningún tratamiento. Otro ejemplo es el de la oveja *modorra* o *scrapie,* un trastorno frecuente de las ovejas domésticas; es posible que haya sido la práctica de alimentar a las vacas con ovejas sacrificadas la que iniciara la epidemia de EEB en Gran Bretaña en los años ochenta, con posterior aparición de la vECJ humana a mediados de los años noventa. Aunque la epidemia de EEB está controlada, existe el temor de que el número de casos humanos sea mucho mayor, ya que el período de incubación, aunque impreciso, es prolongado.

Las enfermedades por priones son ejemplos de enfermedades por plegamiento anómalo de proteínas (v. anteriormente), en las que la proteína priónica adopta una forma errónea y genera agregados insolubles. El agente infeccioso responsable de las encefalopatías espongiformes transmisibles, como la vECJ, puede ser en casos raros una proteína, que se denomina prión. La proteína en cuestión (PrP^C) es un componente normal del citosol del tejido encefálico y de otros tejidos, aunque de función desconocida. Debido a una alteración de la glucosilación, la proteína puede plegarse de forma errónea, adoptando una forma insoluble denominada PrP^{Sc}, capaz de hacer que las moléculas normales de PrP^C se plieguen mal y se conviertan en PrP^{Sc}, iniciando así una reacción en cadena. La proteína PrP^{Sc}, el agente infeccioso, se acumula y forma agregados que adoptan la forma de fibrillas insolubles, que son las responsables de la neurodegeneración progresiva. Se ha comprobado que la inyección de PrP^{Sc} en ratones normales produce encefalopatía espongiforme, lo que respalda este extraño modo de infectar; además, los ratones carentes de PrP, que por lo demás son bastante normales, son resistentes a

esta enfermedad, ya que carecen del sustrato necesario para la generación autocatalítica de PrP^{Sc}. Por fortuna, la infección no pasa con facilidad de unas especies a otras debido a las diferencias del gen *PrP* en las distintas especies. Es posible que una mutación del gen *PrP* en la oveja o la vaca produjera la forma variante que se convirtió en infecciosa para el ser humano.

Esta cadena de acontecimientos tiene ciertas semejanzas con la de la EA, como es la acumulación en el encéfalo de una forma anormal de una proteína que se expresa en condiciones normales.

Por el momento no existe tratamiento alguno para este tipo de encefalopatía. La esperanza estaba puesta en que la **quinacrina** (antipalúdico), la **clorpromacina** o el **pentosano polifosfato** pudieran inhibir la progresión de la enfermedad, pero los ensayos clínicos han resultado negativos. La atención se ha desplazado actualmente a los anticuerpos contra priones, que se están investigando. Los opioides (v. capítulo 42) se usan para aliviar el dolor, mientras que el clonacepam y el valproato sódico (v. capítulo 45) ayudarían a mejorar los espasmos musculares involuntarios.

BIBLIOGRAFÍA Y LECTURAS RECOMENDADAS

Mecanismos generales de neurodegeneración

Barnham, K.J., Masters, C.L., Bush, A.I., 2004. Neurodegenerative diseases and oxidative stress. Nat. Rev. Drug Discov 3, 205-214. (*Update on the oxidative stress model of neurodegeneration, including evidence based on various transgenic animal models*)

Brunden, K., Trojanowski, J.O., Lee, V.M.-Y., 2009. Advances in Tau-focused drug discovery for Alzheimer's disease and related tauopathies. Nat. Rev. Drug Discov 8, 783-793. (*Good detailed review of the current status of Tau-directed drug discovery efforts, with a realistic assessment of the problems that have to be overcome*)

Coyle, J.T., Puttfarken, P., 1993. Oxidative stress, glutamate and neurodegenerative disorders. Science 262, 689-695. (*Good review article*)

Hanger, D.P., Anderton, B.H., Noble, W., 2009. Tau phosphorylation: the therapeutic challenge for neurodegenerative disease. Trends Mol. Med 15, 112-119.

Itoh, K., Nakamura, K., Iijima, M., Sesaki, H., 2013. Mitochondrial dynamics in neurodegeneration. Trends Cell Biol 23, 64-71. (*Summarises evidence for the involvement of mitochondrial dysfunction in several neurodegenerative diseases*)

Okouchi, M., Ekshyyan, O., Maracine, M., Aw, T.Y., 2007. Neuronal apoptosis in neurodegeneration. Antioxid. Redox Signal 9, 1059-1096. (*Detailed review describing the role of apoptosis, the factors that induce it and possible therapeutic strategies aimed at preventing it, in various neurodegenerative disorders*)

Peden, A.H., Ironside, J.W., 2012. Molecular pathology in neurodegenerative diseases. Curr. Drug Targets 13, 1548-1559. (*Compares the molecular pathology of neurodegenerative and prion-mediated disorders*)

Zhao, C., Deng, W., Gage, F.H., 2008. Mechanisms and functional implications of adult neurogenesis. Cell 132, 645-660. (*Review by one of the pioneers in this controversial field. Neurogenesis probably contributes to learning, but evidence for involvement in neural repair is weak*)

Enfermedad de Alzheimer

Breitner, J.C., Baker, L.D., Montine, T.J., et al., 2011. Extended results of the Alzheimer's disease anti-inflammatory prevention trial. Alzheimers Dement 7, 402-411. (*Reports on a long-term trial of NSAIDs in AD*)

Brioni, J.D., Esbenshade, T.A., Garrison, T.R., 2011. Discovery of histamine H_3 antagonists for the treatment of cognitive disorders and Alzheimer's disease. J. Pharmacol. Exp. Ther 336, 38-46. (*Reviews preclinical and clinical data on the effectiveness of H_3 antagonists to treat a variety of CNS disorders*)

Collingridge, G.L., Volianskis, A., Bannister, N., et al., 2013. The NMDA receptor as a target for cognitive enhancement. Neuropharmacology 64, 13-26. (*Reviews the preclinical evidence that various types of drug acting at the NMDA receptor might improve cognition*)

Corbett, A., Pickett, J., Burns, A., et al., 2012. Drug repositioning for Alzheimer's disease. Nat. Rev. Drug Discov 11, 833-846. (*Describes recent failures in drug development and discusses how drugs currently used for other conditions might be effective in treating AD*)

Götz, J., Ittner, L.M., 2008. Animal models of Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. Nat. Rev. Neurosci 9, 532-544. (*Detailed review focusing on transgenic models*)

Querfurth, H.W., LaFerla, F.M., 2010. Mechanisms of disease: Alzheimer's disease. N. Engl. J. Med 362, 329-344.

Rakic, P., 2002. Neurogenesis in the primate cortex: an evaluation of the evidence. Nat. Rev. Neurosci 3, 65-71.

Schenk, D., Barbour, R., Dunn, W., et al., 1999. Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. Nature 400, 173-177. (*Report of an ingenious experiment that could have implications for AD treatment in humans*)

Schwab, C., McGeer, P.L., 2008. Inflammatory aspects of Alzheimer disease and other neurodegenerative disorders. J. Alzheimer Dis. 13, 359-369. (*Discusses the role of inflammation in neurodegeneration and repair*)

Spencer, B., Rockenstein, E., Crews, L., et al., 2007. Novel strategies for Alzheimer's disease treatment. Exp. Opin. Biol. Ther 7, 1853-1867. (*Focus on potential applications of gene therapy and other biological approaches*)

Weggen, S., Rogers, M., Eriksen, J., 2007. NSAIDs: small molecules for prevention of Alzheimer's disease or precursors for future drug development. Trends Pharmacol. Sci. 28, 536-543. (*Summarises data relating to effects of NSAIDs on AD and concludes that mechanisms other than cyclo-oxygenase inhibition may be relevant in the search for new anti-AD drugs*)

Enfermedad de Parkinson

Barker, R.A., Barrett, J., Mason, S.L., Björklund, A., 2013. Fetal dopaminergic transplantation trials and the future of neural grafting in Parkinson's disease. Lancet Neurol 12, 84-91. (*Recent update by pioneers in the field*)

Duty, S., Jenner, P., 2011. Animal models of Parkinson's disease: a source of novel treatments and clues to the cause of the disease. Br. J. Pharmacol 164, 1357-1391. (*Describes the value of various animal models in the search for new therapies for PD*)

Langston, W.J., 1985. MPTP and Parkinson's disease. Trends Neurosci 8, 79-83. (*Readable account of the MPTP story by its discoverer*)

Lindvall, O., Kokaia, Z., 2009. Prospects of stem cell therapy for replacing dopamine neurons in Parkinson's disease. Trends Pharmacol. Sci 30, 260-267. (*Suggests the way ahead for neurotransplantation for treating PD*)

Lotharius, J., Brundin, P., 2002. Pathogenesis of Parkinson's disease: dopamine, vesicles and α-synuclein. Nat. Rev. Neurosci 3, 833-842. (*Review of PD pathogenesis, emphasising the possible role of dopamine itself as a likely source of neurotoxic metabolites*)

Nishimura, K., Takahashi, J., 2013. Therapeutic application of stem cell technology toward the treatment of Parkinson's disease. Biol. Pharm. Bull 36, 171-175.

Okun, M.S., 2012. Deep-brain stimulation for Parkinson's disease. N. Engl. J. Med 367, 1529-1538. (*Review of the clinical use of deep brain stimulation to treat Parkinson's disease*)

Olanow, C.W., Brundin, P., 2013. Parkinson's disease and alpha synuclein: is Parkinson's disease a prion-like disorder? Mov. Disord 28, 31-40.

Olanow, C.W., Rascol, O., Hauser, R., et al., 2009. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. N. Engl. J. Med 139, 1268-1278. (*Well-conducted trial showing that rasagiline can significantly retard disease progression in patients with early PD*)

Poewe, W., Mahlknecht, P., Jankovic, J., 2012. Emerging therapies for Parkinson's disease. Curr. Opin. Neurol 25, 448-459.

Schapira, A.H.V., 2009. Neurobiology and treatment of Parkinson's disease. Trends Pharmacol. Sci 30, 41-47. (*Short review of pathophysiology and treatment of PD, including summary of recent trials*)

Ictus

Esencan, E., Yuksel, S., Tosun, Y.B., Robinot, A., Solaroglu, I., Zhang, J.H., 2013. Xenon in medical area: emphasis on neuroprotection in hypoxia and anesthesia. Med. Gas Res 3, 4. (*Outlines the potential for xenon as a neurprotective agent*)

Green, A.R., 2008. Pharmacological approaches to acute ischaemic stroke: reperfusion certainly, neuroprotection possibly. Br. J. Pharmacol 153 (Suppl. 1), S325-S338. (*Update on efforts – largely unsuccessful so far – to develop neuroprotective agents*)

Enfermedad de Huntington

Walker, F.O., 2007. Huntington's disease. Lancet 369, 218-228. (*General review of genetics, pathogenesis and treatment of HD*)

Enfermedades priónicas

Collinge, J., 2001. Prion diseases of humans and animals: their causes and molecular basis. Annu. Rev. Neurosci 24, 519-550. (*Useful review article*)

Prusiner, S.B., 2001. Neurodegenerative disease and prions. N. Engl. J. Med 344, 1544-1551. (*General review article by the discoverer of prions*)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

41 Anestésicos generales

RESUMEN

La anestesia general tiene como objetivo proporcionar una anestesia balanceada que satisfaga las necesidades de amnesia, analgesia y relajación adaptadas a la intervención médica prevista. Los distintos anestésicos generales aportan cantidades variables de los componentes de esta anestesia balanceada, pero actualmente casi nunca se usan de forma aislada. A menudo se administran conjuntamente bloqueantes neuromusculares (capítulo 13), sedantes y ansiolíticos (capítulo 44) y analgésicos (capítulo 42). Los anestésicos generales se administran por vía sistémica y ejercen sus efectos principales sobre el sistema nervioso central (SNC), a diferencia de los anestésicos locales (capítulo 43). Aunque en la actualidad forman parte de la práctica habitual, los anestésicos generales son los fármacos que han pavimentado el camino de la cirugía moderna. Sin ellos, gran parte de la medicina moderna resultaría imposible.

En este capítulo se describe primero la farmacología de los anestésicos más importantes de uso habitual, que se distribuyen en dos grupos: anestésicos administrados por vía intravenosa y anestésicos administrados por inhalación (gases y líquidos volátiles). El uso de anestésicos en combinación con otros fármacos para lograr la anestesia balanceada se describe al final del capítulo. En los textos especializados de anestesia puede encontrarse información detallada sobre la farmacología clínica y el uso de los anestésicos (p. ej., Aitkenhead et al., 2013).

INTRODUCCIÓN

Solo cuando se descubrieron los anestésicos por inhalación en 1846, la realización de la mayor parte de las intervenciones quirúrgicas se convirtió en una posibilidad realmente práctica. Hasta ese momento, los cirujanos debían operar a la velocidad de la luz y la mayoría de las intervenciones consistían en amputaciones.

▼Humphrey Davy propuso ya en 1800 el uso del **óxido nitroso** para eliminar el dolor quirúrgico. Fue el primero en fabricar óxido nitroso y en comprobar sus efectos en varias personas, incluidos él mismo y el primer ministro británico, y observó que producía euforia, analgesia y pérdida de consciencia. La utilización del óxido nitroso, apodado el «gas de la risa», se convirtió en una atracción de feria muy popular, llegando a oídos del dentista estadounidense Horace Wells, que se hizo extraer una muela bajo su influencia mientras él mismo apretaba la bolsa de inhalación. El **éter** también alcanzó primero la popularidad a través de una vía poco honorable, gracias a las «fiestas del éter» en las que se empleaba para producir euforia en los invitados. William Morton, también dentista y estudiante de la Facultad de Medicina de Harvard, lo utilizó con éxito para extraer piezas dentarias en 1846 y después sugirió a Warren, el cirujano jefe del Massachusetts General Hospital, que lo administrara en sus operaciones. Warren accedió a regañadientes y el 16 de octubre de 1846 se reunió una gran audiencia en el quirófano principal;[1] tras algunos titubeos preliminares, la demostración de Morton consiguió un éxito apoteósico. El comentario más ocurrente que logró hacer Warren ante la audiencia reunida fue: «Caballeros, esto no es una farsa».

El mismo año, James Simpson, profesor de obstetricia en la Universidad de Edimburgo, utilizó cloroformo para aliviar los dolores del parto, siendo objeto de furiosos ataques por parte del estamento eclesiástico. Uno de sus miembros escribió: «El cloroformo es un señuelo de Satán que se ofrece a la mujer disfrazado de bendición; al final, endurecerá a la sociedad y robará a Dios los profundos y fervientes gritos de ayuda que surgen en los momentos de sufrimiento». La oposición a la anestesia fue eficazmente silenciada cuando, en 1853, la propia reina Victoria dio a luz su séptimo hijo bajo la influencia del cloroformo, lo que hizo que la técnica pasara a ser conocida como *anaesthésie à la reine*.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS ANESTÉSICOS

A diferencia de la mayoría de los fármacos, los anestésicos, entre los que se cuentan diversas sustancias como gases simples (p. ej., **óxido nitroso** y **xenón**), hidrocarburos halogenados (p. ej., **isoflurano**), barbitúricos (p. ej., **tiopental**) y esteroides (p. ej., **alfaxalona**), no pertenecen a una única clase química reconocida. En el pasado, parecía que la forma y la configuración electrónica de la molécula no eran importantes y que la acción farmacológica solamente requería que la molécula presentara determinadas propiedades fisicoquímicas. En la actualidad se dispone, sin embargo, de mucha más información sobre el modo en el que los diversos anestésicos interactúan con las proteínas de las membranas neuronales y se ha constatado que existen múltiples mecanismos a través de los cuales puede generarse la anestesia y que los distintos anestésicos ponen en juego mecanismos diferentes.

Cuando se incrementa la concentración de un anestésico, el paso de la consciencia a la inconsciencia se produce en el marco de un intervalo de concentraciones muy estrecho (aproximadamente 0,2 unidades logarítmicas). Ello supone que la curva de concentración-respuesta de estos fármacos presenta una pendiente mucho más pronunciada que la de los agonistas y antagonistas de los receptores clásicos (v. capítulo 2).

LIPOSOLUBILIDAD

Overton y Meyer, al comienzo del siglo XX, demostraron que existía una estrecha correlación entre la potencia anestésica y la liposolubilidad de los distintos grupos de compuestos orgánicos simples y no reactivos en los que investigaron la capacidad de inmovilizar a renacuajos, lo que llevó a Meyer a formular una audaz teoría en 1937: «La narcosis comienza cuando cualquier sustancia química alcanza una determinada concentración molar en los lípidos de la célula».

La relación entre actividad anestésica y liposolubilidad ha sido confirmada repetidas veces para toda una serie de fármacos. La potencia anestésica en los seres humanos se suele expresar en forma de la concentración alveolar mínima (CAM) necesaria para anular la respuesta a la incisión quirúrgica en un 50% de los sujetos. La figura 41.1 muestra los resultados obtenidos en seres humanos y en ella se representa la CAM (inversamente proporcional a la potencia) y la liposolubilidad, expresada como un coeficiente de partición aceite:gas, de una

[1]En la actualidad se conserva como la Cúpula del Éter, una pieza de museo en el Massachusetts General Hospital.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

amplia gama de anestésicos por inhalación. Los estudios de Overton y Meyer no revelaron ningún mecanismo concreto, pero mostraron una correlación impresionante, la que cualquier teoría de la anestesia necesita para ser tenida en cuenta. La partición aceite:gas sirve para predecir la partición en los lípidos de la membrana, lo que concuerda con la noción de que la anestesia se debe a una alteración de la función de la membrana.

No se explicó cómo la mera introducción de moléculas extrañas inertes en la bicapa lipídica pudiera provocar alteraciones funcionales. Se sugirieron y se probaron experimentalmente dos mecanismos posibles: la expansión de volumen y el aumento de la fluidez de la membrana, pero ambos están desacreditados en la actualidad. La atención se ha desviado desde los lípidos a las proteínas. La correlación entre la potencia y la liposolubilidad se explica en base a que las moléculas de anestésicos se unen a zonas hidrófobas de proteínas de membrana que constituyen sus dianas farmacológicas específicas.

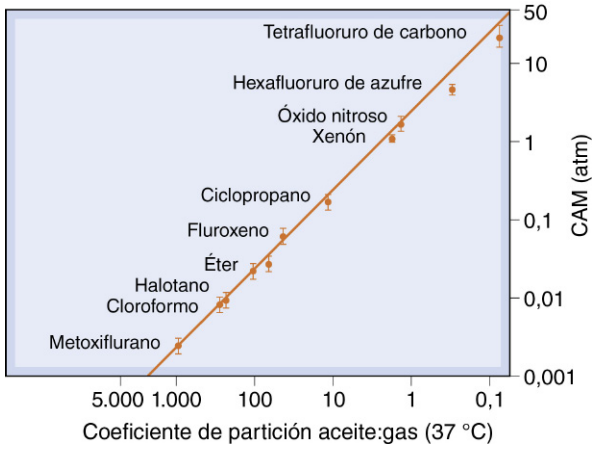


Fig. 41.1 Correlación entre la potencia anestésica y el coeficiente de partición aceite:gas. En el ser humano, la potencia anestésica se expresa como la presión parcial alveolar mínima (CAM) necesaria para producir una anestesia quirúrgica. Muestra una estrecha correlación con la liposolubilidad, expresada como coeficiente de partición aceite:gas. *(Tomado de Halsey MJ 1989. Physicochemical properties of inhalation anaesthetics. In: Nunn JF, Utting JE, Brown BR (eds) General Anaesthesia. Butterworth, London.)*

EFECTOS SOBRE LOS CANALES IÓNICOS

Tras los primeros estudios, que pusieron de manifiesto que los anestésicos pueden unirse a diversas proteínas y lípidos, se observó que estos fármacos afectan a diferentes tipos de canales iónicos (v. Rudolph y Antkowiak, 2004; Franks, 2008). Para la mayor parte de los anestésicos no existen antagonistas competitivos conocidos, por lo que no es posible plantear la identificación de los sitios de acción. En consecuencia, el principal criterio para identificar los supuestos mecanismos de acción de los anestésicos generales es que, para que un efecto sea relevante en las acciones anestésicas o analgésicas de estos fármacos, dicho efecto debe producirse a concentraciones terapéuticamente significativas.

Canales iónicos con lazos de cisteína controlados por ligando. Casi todos los anestésicos (con excepción del **ciclopropano,** la **ketamina** y el **xenón**[2]) potencian la acción del GABA en los receptores $GABA_A$ (Olsen y Li, 2011). Como se describió con detalle en el capítulo 37, los receptores $GABA_A$ son canales de Cl^- controlados por ligandos que constan de cinco subunidades (generalmente 2 α, 2 β y 1 γ o δ). Los anestésicos pueden unirse a zonas hidrófobas de diferentes subunidades de receptores $GABA_A$ (fig. 41.2).

Las mutaciones específicas de la secuencia de aminoácidos de la subunidad α inhiben las acciones de los anestésicos volátiles, pero no las de los anestésicos intravenosos, mientras que las mutaciones de las subunidades β inhiben tanto las de unos como las de otros (v. Franks, 2008). Esto indica que los anestésicos volátiles pueden unirse a la interfase entre las unidades α y β (al igual que las benzodiacepinas, que se unen a la interfase entre las unidades α y las subunidades γ/δ;

[2]Hay cierto debate sobre si el xenón potencia o no las respuestas de receptores $GABA_A$, pero, por el momento, el peso de los resultados apunta a que no lo hace.

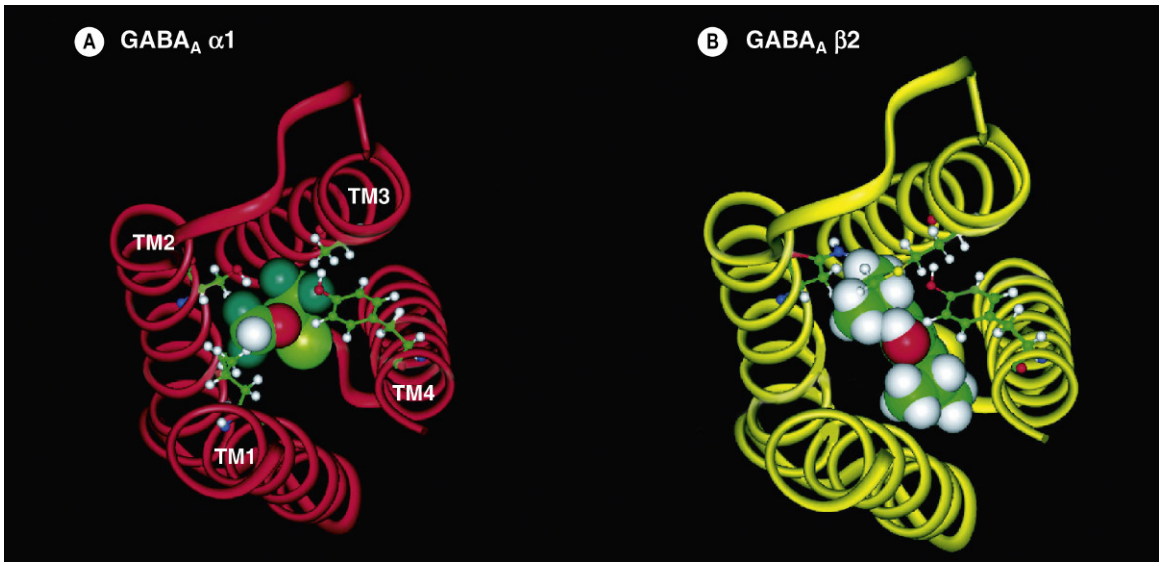


Fig. 41.2 Presuntos sitios de unión de anestésicos a las subunidades de los receptores $GABA_A$. [**A**] Modelo de la subunidad α1 del receptor $GABA_A$ que muestra una molécula de isoflurano en su supuesto sitio de unión. Las hélices α transmembrana (TM) están numeradas del 1 al 4. [**B**] Modelo de la subunidad β2 del receptor $GABA_A$ con una molécula de propofol en su supuesto lugar de unión. *(Adaptado de Hemmings HC et al. 2005 Trends Pharmacol Sci 26, 503-510.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

v. capítulo 38), mientras que los anestésicos intravenosos pueden unirse solamente a las subunidades β. Sin embargo, los experimentos de marcaje por fotoafinidad indican que el **etomidato** podría unirse a residuos de aminoácidos en las subunidades α y β. La complejidad aumenta, porque cada unidad tiene varios subtipos (v. capítulo 38). La diferente composición de las subunidades da lugar a subtipos del receptor $GABA_A$ muy ligeramente distintos, y es posible que estén implicados en aspectos diferentes de la acción anestésica. Los receptores $GABA_A$ agrupados en la sinapsis tienen distintas propiedades farmacológicas y cinéticas que los presentes en otras regiones de la célula (receptores extrasinápticos; v. capítulo 38). Los receptores $GABA_A$ extrasinápticos contienen subunidades α4 y α6, aparte de la subunidad δ, y los anestésicos parecen tener un efecto potenciador mayor sobre estos receptores $GABA_A$ extrasinápticos.

Los anestésicos generales afectan también a otros canales neuronales con lazos de cisteína controlados por ligando, como los activados por glicina (capítulo 38), acetilcolina y 5-hidroxitriptamina (capítulo 39). Sus acciones sobre estos canales son similares a las ejercidas en los receptores $GABA_A$, pero aún no se ha determinado la relevancia relativa de esas acciones respecto a la anestesia general.

Canales de K^+ con dos dominios de poro. Pertenecen a una familia de canales de K^+ «de fondo» que modulan la excitabilidad neuronal. Son ensamblajes homoméricos o heteroméricos de una familia de subunidades relacionadas estructuralmente (Bayliss y Barret, 2008). Los canales constituidos por subunidades TREK1, TREK2, TASK1, TASK2 o TRESK (v. capítulo 4, tabla 4.2) pueden ser activados directamente por concentraciones bajas de anestésicos volátiles y gaseosos, lo que reduce la excitabilidad de membrana (v. Franks, 2008). Esto puede contribuir a los efectos analgésicos, hipnóticos e inmovilizantes de dichos fármacos. Los canales de K^+ con dos dominios de poro no parecen verse afectados por los anestésicos intravenosos.

Receptores de NMDA. El **glutamato,** el principal neurotransmisor excitador en el SNC, activa las tres clases principales de receptores ionótropos, es decir, los de AMPA, cainato y NMDA (v. capítulo 38). Los receptores de NMDA son importantes sitios de acción de anestésicos como el **óxido nitroso,** el **xenón** y la **ketamina,** que actúan de diferentes formas para reducir las respuestas mediadas por los receptores de NMDA. Parece que el xenón inhibe los receptores de NMDA compitiendo con la glicina por su sitio regulador en este receptor, mientras que la ketamina bloquea el poro del canal (v. capítulo 38). Otros anestésicos por inhalación también ejercen efectos sobre el receptor de NMDA, además de desarrollar sus efectos sobre otras proteínas, como los receptores $GABA_A$.

Otros canales iónicos. Es posible que los anestésicos también ejerzan acciones sobre canales de K^+ controlados por nucleótidos cíclicos y canales de K_{ATP}. Algunos anestésicos generales inhiben determinados subtipos de canales de Na^+ controlados por voltaje. La inhibición de los canales de Na^+ presinápticos puede dar lugar a la inhibición de la liberación de transmisores en las sinapsis excitadoras.

Es posible que resulte excesivamente simplista pensar que cada anestésico presenta un único mecanismo de acción: cada anestésico se distingue de los demás por sus acciones y afecta a la función celular de diferentes formas, por lo que es improbable que un solo mecanismo sea suficiente.

Una completa revisión de las acciones moleculares y celulares de los anestésicos generales puede hallarse en Schütter y Schwilden (2008).

EFECTOS SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO

A nivel celular, los efectos de los anestésicos se centran en potenciar la inhibición tónica (reforzando las acciones del GABA), reducir la excitación (abriendo canales de K^+) e inhibir la transmisión sináptica excitadora (por depresión de la liberación de transmisores e inhibiendo canales iónicos controlados por ligandos). Los efectos sobre la conducción axónica son relativamente intrascendentes.

La situación de anestesia incluye varios componentes, como la *falta de consciencia,* la pérdida de reflejos *(relajación muscular)* y la *analgesia.* Se ha trabajado mucho para identificar una región encefálica concreta en la que los anestésicos pudieran ejercer su efecto. Parece que las regiones más sensibles son la formación reticular del mesencéfalo, los núcleos de transmisión sensitiva del tálamo y, en menor medida, ciertas partes de la corteza. La inhibición de estas regiones da lugar a inconsciencia y analgesia. Algunos anestésicos particularmente los volátiles producen inhibición en la médula espinal, ocasionando una pérdida de la respuesta refleja ante los estímulos dolorosos, aunque en la práctica se utilizan los bloqueantes neuromusculares (capítulo 13) como complemento para conseguir la relajación muscular, sin confiar exclusivamente en el anestésico. Los anestésicos, incluso en concentraciones bajas, producen amnesia inmediata. Es probable que este efecto obedezca a una interferencia en la función del hipocampo, ya que se sabe que este interviene en la memoria inmediata y que algunas de sus sinapsis son muy sensibles a la inhibición por los anestésicos.

En concentraciones mayores, los anestésicos influyen progresivamente en todas las funciones encefálicas, incluidos el control motor, la actividad refleja y la regulación autónoma y respiratoria. Por tanto, no es posible identificar en el encéfalo una «diana» crítica que sea la responsable de todos los fenómenos de la anestesia.

Las concentraciones elevadas de cualquier anestésico general afectan a todas las regiones del SNC, ocasionando una inhibición completa que, salvo que se emplee la respiración artificial, conduce a la muerte por fallo respiratorio. El margen entre la anestesia quirúrgica y una depresión respiratoria y circulatoria potencialmente mortales es estrecho, lo que obliga al anestesista a realizar una monitorización cuidadosa y ajustar con rapidez la profundidad de la anestesia.

Teorías sobre la anestesia



- Son muchos los compuestos químicos simples y no reactivos que producen anestesia general; el ejemplo extremo es el gas inerte **xenón.**
- Existe una íntima relación entre la potencia anestésica y la liposolubilidad (correlación de Overton-Meyer), pero no con la estructura química.
- Las primeras teorías sobre la anestesia defendían una interacción con la bicapa lipídica de la membrana. Los estudios recientes se inclinan por una interacción con los canales iónicos de la membrana.
- La mayoría de los anestésicos aumentan la actividad de los receptores $GABA_A$ inhibidores y de otros canales iónicos con lazos de cisteína controlados por ligandos. Otros importantes efectos son la activación de una subfamilia de canales de potasio (los canales de K^+ con dos dominios de poro) y la inhibición de los receptores de NMDA excitadores.

EFECTOS SOBRE EL SISTEMA CARDIOVASCULAR Y EL APARATO RESPIRATORIO

La mayoría de los anestésicos reducen la contractilidad cardíaca, pero sus efectos sobre el gasto cardíaco y la presión arterial del ser humano son variables, lo que se debe en gran medida a

sus acciones concomitantes sobre el sistema nervioso simpático y el músculo liso vascular. El **isoflurano** y otros anestésicos halogenados inhiben la activación simpática, reducen el tono arterial y venoso y, en consecuencia, disminuyen la presión arterial y venosa. Por el contrario, el **óxido nitroso** y la **ketamina** aumentan la descarga simpática y la concentración de noradrenalina plasmática y cuando se utilizan en solitario incrementan la frecuencia cardíaca y la presión arterial.

Muchos anestésicos, en especial el **halotano,** producen extrasístoles ventriculares. Su mecanismo implica una sensibilización a la adrenalina. Un control electrocardiográfico cuidadoso demuestra que las extrasístoles son habituales en los pacientes anestesiados y que no conllevan efectos peligrosos. No obstante, si la secreción de catecolaminas es excesiva (como en el feocromocitoma, tumor neuroendocrino que secreta catecolaminas a la circulación; v. capítulo 14), existirá el riesgo de desencadenar una fibrilación ventricular.

Con excepción del **óxido nitroso,** la **ketamina,** y el **xenón,** todos los anestésicos provocan una notable depresión respiratoria y elevan la P_{CO_2} arterial. El efecto del óxido nitroso (N_2O) es mucho menor, en parte porque su escasa potencia evita que la anestesia lograda sea muy profunda. Algunos anestésicos por inhalación, particularmente el **desflurano,** son de olor fuertemente acre, por lo que pueden producir tos, laringoespasmo y broncoespasmo. Tal es la razón por la que el desflurano no se emplea para inducir la anestesia, sino solo para mantenerla.

ANESTÉSICOS POR VÍA INTRAVENOSA

Incluso los anestésicos por inhalación de acción más rápida tardan algunos minutos en actuar y producen una fase de excitación previa a la anestesia. Los anestésicos intravenosos actúan con mucha mayor rapidez, causando inconsciencia en unos 20 s, es decir, tan pronto como llegan al encéfalo desde el lugar de la inyección. Estos fármacos (p. ej., **propofol, tiopental** y **etomidato**) se utilizan habitualmente para inducir la anestesia. Los pacientes los prefieren, ya que la inyección carece del carácter amenazador que las personas aprensivas asocian a la mascarilla facial. Con el propofol, la recuperación es además rápida, debido a la celeridad de su metabolismo.

Aunque muchos anestésicos intravenosos no son idóneos para el mantenimiento de la anestesia, por el hecho de que su eliminación del cuerpo es relativamente lenta en comparación con la de los fármacos por inhalación, el propofol puede utilizarse en infusión continua y la duración de la acción de la ketamina es suficiente como para administrarla en un bolo único para operaciones breves, sin necesidad de utilizar un anestésico por inhalación. En estos casos se puede administrar conjuntamente un opioide de acción corta, como el **alfentanilo** o el **remifentanilo** (capítulo 42), para aportar analgesia.

En la tabla 41.1 se resumen las propiedades de los principales anestésicos intravenosos.[3]

PROPOFOL

El **propofol,** introducido en 1983, ha sustituido en gran medida al tiopental como fármaco de inducción. Tiene un inicio de acción rápido (unos 30 s) y una alta velocidad de redistribución ($t_{1/2}$, 2-4 min), por lo que es un compuesto de acción corta.

[3]La **propanidida** y la **alfaxalona** fueron retiradas como consecuencia de las reacciones alérgicas que producían, entre las que se contaban hipotensión y broncoconstricción, probablemente atribuibles al uso como disolvente de aceite de ricino polioxietilado; no obstante, una nueva formulación de la alfaxalona, de la que se cree que presenta menos poder alergénico, fue reintroducida para su uso en medicina veterinaria.

Efectos farmacológicos de los anestésicos



- En la anestesia se combinan tres cambios neurofisiológicos importantes: pérdida de la consciencia, de la respuesta a los estímulos dolorosos y los reflejos (motores y autónomos).
- En dosis supraanestésicas, todos los anestésicos pueden producir la muerte por desaparición de los reflejos cardiovasculares y parálisis respiratoria.
- En el plano celular, los anestésicos afectan a la transmisión sináptica y a la excitabilidad neuronal, más que a la conducción axónica. Casi todos los anestésicos potencian la transmisión mediada por el GABA. Inhiben tanto la liberación de transmisores excitadores como la respuesta de los receptores postsinápticos.
- Aunque los anestésicos actúan sobre la totalidad del sistema nervioso, parece que sus dianas más importantes son el tálamo, la corteza, el hipocampo, la formación reticular del mesencéfalo y la médula espinal.
- La mayoría de los anestésicos (salvo la **ketamina,** el **óxido nitroso** y el **xenón**) producen efectos neurofisiológicos similares y las diferencias se refieren, sobre todo, a sus propiedades farmacocinéticas y su toxicidad.
- Casi todos los anestésicos originan depresión cardiovascular a través de sus efectos sobre el miocardio y los vasos sanguíneos, que se suman a los que ejercen en el sistema nervioso central. Los anestésicos halogenados pueden provocar arritmias cardíacas, acentuadas por las catecolaminas circulantes.

Debido a su baja hidrosolubilidad, se administra en forma de emulsión de aceite en agua, lo que puede causar dolor al inyectarlo y favorece el crecimiento bacteriano. El **fospropofol** es un derivado hidrosoluble recientemente creado que resulta menos doloroso en la inyección y es convertido rápidamente en propofol por parte de las fosfatasas alcalinas del organismo. El metabolismo del propofol a conjugados y quinoles inactivos sigue una cinética de primer orden, a diferencia del tiopental (v. más adelante), lo que da lugar a una recuperación más rápida y menos efecto de resaca que el tiopental. Posee un efecto depresor cardiovascular que puede producir hipotensión y bradicardia. También es posible la depresión respiratoria. Resulta especialmente útil en la cirugía ambulatoria, sobre todo porque causa menos náuseas y vómitos que los anestésicos inhalados.

Se ha descrito un síndrome de infusión de propofol que aparece en cerca de 1 de cada 300 pacientes cuando se administra durante un período prolongado para mantener la sedación, en particular en pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos, y más todavía en niños, en los cuales ese modo de administración está contraindicado. Dicho síndrome se caracteriza por acidosis metabólica grave, necrosis de músculo esquelético (rabdomiólisis), hiperpotasemia, lipidemia, hepatomegalia, insuficiencia renal, arritmia y colapso cardiovascular.

TIOPENTAL

El **tiopental** es el único barbitúrico que se sigue empleando. Es muy liposoluble, lo que justifica la rapidez de inicio y la transitoriedad de su efecto cuando se administra por vía intravenosa. El ácido libre es insoluble en agua, por lo que el compuesto se administra en forma de sal sódica. En inyección intravenosa, el tiopental produce una inconsciencia que aparece

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 41.1 Propiedades de los anestésicos por vía intravenosa

Fármaco	Velocidad de inducción y recuperación	Principales efectos adversos	Observaciones
Propofol	Comienzo rápido, recuperación muy rápida	Depresión cardiovascular y respiratoria	Metabolismo rápido Puede usarse en infusión continua Produce dolor en el lugar de la inyección
Tiopental	Rápida (se produce acumulación, con recuperación lenta) «Resaca»	Depresión cardiovascular y respiratoria	Reemplazado en buena medida por el propofol Produce dolor en el punto de inyección Riesgo de provocar porfiria en pacientes propensos
Etomidato	Comienzo rápido, recuperación rápida	Efectos excitadores durante la inducción y la recuperación Supresión de la corteza suprarrenal	Menos depresión cardiovascular y respiratoria que con el tiopental Produce dolor en el lugar de la inyección
Ketamina	Comienzo lento, efectos diferidos frecuentes durante la recuperación	Efectos psicotomiméticos tras la recuperación Náuseas, vómitos y salivación postoperatorios Aumento de la presión intracraneal	Produce buena analgesia y amnesia, con poca depresión respiratoria
Midazolam	Más lento que los demás anestésicos	–	Escasa depresión respiratoria o cardiovascular

en unos 20 s y se mantiene de 5 a 10 min. Su efecto anestésico es directamente proporcional a la concentración en la sangre que llega al encéfalo, dado que su alta liposolubilidad le permite atravesar la barrera hematoencefálica sin un retraso destacable.

La concentración sanguínea de tiopental disminuye rápidamente, alrededor del 80% en 1-2 min tras el máximo inicial después de la inyección intravenosa, ya que se redistribuye, primero a los tejidos muy irrigados (hígado, riñones, encéfalo, etc.) y, de forma más lenta, al músculo. La captación por la grasa, aunque favorecida por su gran liposolubilidad, es lenta, a causa del escaso riego sanguíneo del tejido adiposo. Sin embargo, al cabo de varias horas, la mayor parte del tiopental existente en el organismo se acumula en ella, mientras que el resto se metaboliza. La recuperación del efecto anestésico de una dosis en bolo ocurre en unos 5 min y se debe en su totalidad a la redistribución del fármaco hacia los tejidos bien perfundidos; en este intervalo apenas se metaboliza. Tras esta rápida disminución inicial, la concentración sanguínea desciende con más lentitud a lo largo de varias horas, a medida que es captado por el tejido adiposo y metabolizado. Por tanto, el tiopental produce una «resaca» prolongada. El metabolismo del tiopental sigue una cinética de saturación (capítulo 10). Por este motivo, las dosis altas o intravenosas repetidas causan períodos progresivamente mayores de anestesia, ya que la meseta de la concentración sanguínea es cada vez más elevada a medida que más y más fármaco se acumula en el organismo y el metabolismo se satura. Por este motivo, el tiopental no se usa para mantener la anestesia quirúrgica, sino solamente como fármaco de inducción. También sigue empleándose para poner fin al estado epiléptico (v. capítulo 45) o (en pacientes con las vías respiratorias aseguradas) para reducir la presión intracraneal.

El tiopental se une a la albúmina plasmática (alrededor del 85% del presente en la sangre está unido a ella). La fracción unida es menor en las personas con desnutrición, hepatopatías o nefropatías, que afectan a la concentración y las propiedades de unión de la albúmina plasmática; en estos casos, las dosis necesarias para inducir la anestesia son apreciablemente menores.

Si se inyecta accidentalmente tiopental, una solución alcalina fuerte, en torno a la vena o la arteria en vez de en el interior de las mismas, puede producir dolor, necrosis tisular local y ulceración o espasmo arterial grave, lo que a su vez puede derivar en gangrena.

Las acciones del tiopental en el sistema nervioso central son muy similares a las de los anestésicos por inhalación, pero tiene poco efecto analgésico y puede inducir una intensa depresión respiratoria incluso en dosis que no anulan las respuestas reflejas a los estímulos dolorosos. Su prolongado efecto, asociado a la lenta disminución de la concentración plasmática, hace que la somnolencia y un cierto grado de depresión respiratoria persistan durante algunas horas.

ETOMIDATO

El **etomidato** ha adelantado al tiopental gracias a su mayor margen entre la dosis anestésica y la necesaria para producir depresión cardiovascular. Su metabolismo es también más rápido, por lo que es menos probable que produzca una resaca prolongada. Produce menos hipotensión que el propofol o el tiopental. En lo demás, el etomidato es muy similar al tiopental, aunque los movimientos involuntarios durante la inducción, las náuseas y vómitos postoperatorios y el dolor en el punto de inyección son problemas asociados a su uso. Se afirma que puede suprimir la actividad de la corteza suprarrenal, lo que podría asociarse a un incremento de la mortalidad de los pacientes graves. Ha de evitarse en pacientes expuestos a riesgo de insuficiencia suprarrenal, por ejemplo por sepsis. Es preferible al tiopental en pacientes con riesgo de insuficiencia circulatoria.

OTROS ANESTÉSICOS INTRAVENOSOS

KETAMINA

▼ La **ketamina** es muy parecida, tanto química como farmacológicamente, a la **fenciclidina.** Ambas se usan como drogas por sus intensos efectos sobre la percepción sensorial (v. capítulo 48). Se cree que los dos compuestos actúan bloqueando la activación del receptor de NMDA (v. capítulo 38). Producen un estado similar a la anestesia y analgesia intensa, pero la ketamina provoca menos euforia y distorsiones sensoriales que la fenciclidina y, por tanto, resulta más útil en anestesia. La ketamina en dosis más bajas sirve de analgésico (capítulo 42) y como tratamiento agudo de la depresión (capítulo 47).

Anestésicos por vía intravenosa

- Se utilizan sobre todo para la inducción de la anestesia, que se continúa con un anestésico por inhalación. El **propofol** se emplea también para mantener la anestesia durante la cirugía.
- Los más utilizados son el **tiopental,** el **etomidato** y el **propofol;** todos ellos actúan en 20-30 s cuando se administran por vía intravenosa.
- **Propofol:**
  - Potente.
  - Inicio y distribución rápidos.
  - Metabolismo rápido.
  - Recuperación muy rápida; efecto acumulativo limitado.
  - Útil para cirugía ambulatoria.
  - Baja incidencia de náuseas y vómitos.
  - Riesgo de bradicardia.
  - Puede inducir un «síndrome de infusión de propofol» como efecto adverso cuando se administra en dosis altas durante períodos prolongados.
- **Tiopental:**
  - Barbitúrico muy liposoluble.
  - Acción rápida debido al paso rápido a través de la barrera hematoencefálica; duración corta (unos 5 min) debido a la redistribución, sobre todo al músculo.
  - Reduce la presión intracraneal.
  - Metabolismo lento y tendencia a acumularse en el tejido adiposo; por tanto, puede tener un efecto prolongado con la administración repetida.
  - Estrecho margen entre la dosis anestésica y la que produce depresión cardiovascular.
  - Riesgo de daño tisular si se inyecta extravascularmente o en una arteria de forma accidental.
  - Puede precipitar un ataque de porfiria en individuos propensos (v. capítulo 11).
- **Etomidato:**
  - Similar al tiopental, aunque su metabolismo es más rápido.
  - Menos riesgo de depresión cardiovascular.
  - Puede producir movimientos involuntarios durante la inducción y alta incidencia de náuseas.
  - Posible riesgo de supresión de la corteza suprarrenal.
- **Ketamina:**
  - Análogo de la **fenciclidina** con propiedades similares.
  - Su acción difiere de la de otros anestésicos; es probable que esté relacionada con la inhibición de los receptores de glutamato de tipo NMDA.
  - El comienzo del efecto es relativamente lento (1-2 min).
  - Analgésico potente.
  - Produce una anestesia «disociativa» en la que el paciente permanece consciente, aunque con amnesia e insensibilidad al dolor.
  - Elevada incidencia de disforia, alucinaciones, etc., durante la recuperación; se usa sobre todo en intervenciones pediátricas menores.
  - Puede incrementar la presión intracraneal.

Cuando se administra por vía parenteral, el efecto de la ketamina es más lento (1-2 min) que el del tiopental y su calidad es diferente, por lo que se conoce como «anestesia disociativa», consistente en una notable pérdida sensorial con analgesia, junto con amnesia, pero sin pérdida real de la consciencia. Durante la inducción y la recuperación suelen aparecer movimientos involuntarios y experiencias sensitivas peculiares. La ketamina no actúa solo como depresor del SNC, sino que produce efectos cardiovasculares y respiratorios muy distintos de los asociados a la mayoría de los anestésicos. La presión arterial y la frecuencia cardíaca suelen aumentar y la respiración no se afecta con las dosis anestésicas eficaces. Esto la convierte en relativamente inocua para utilizarse en casos de atención sanitaria escasamente tecnificada o en accidentes y situaciones de urgencia, en los que puede administrarse por vía intramuscular si no es posible la intravenosa.[4] La ketamina, a diferencia de otros anestésicos intravenosos, incrementa la presión intracraneal, por lo que no se debería administrar a enfermos con hipertensión intracraneal o que tienen riesgo de isquemia cerebral. El principal inconveniente de la ketamina es que, durante la recuperación, son frecuentes las alucinaciones y, a veces, la ideación delirante y los comportamientos irracionales. Estos efectos tardíos limitan su utilidad, aunque se dice que son menos pronunciados en los niños;[5] de modo que la ketamina frecuentemente junto a una benzodiacepina, se usa a veces en algunas intervenciones pediátricas menores.

MIDAZOLAM

El **midazolam,** una benzodiacepina (capítulo 44), tiene un comienzo y una desaparición de la acción considerablemente más lentos que los anestésicos antes descritos, pero igual que la ketamina provoca menos depresión respiratoria y cardiovascular. El midazolam (o **diacepam**) suele utilizarse como sedante preoperatorio en intervenciones tales como las endoscopias, en las que no se precisa una anestesia completa. Puede administrarse en combinación con un analgésico como el **alfentanilo.** En caso de sobredosis, su efecto puede revertirse con **flumacenilo** (v. capítulo 44).

[4]Un colega anestesista cuenta que se encontró con un accidente de tráfico en el que la mayor parte del cuerpo de la víctima estaba escondido bajo una masa de metales retorcidos, pero parte de una extremidad quedaba al descubierto, suficiente para administrar una inyección de ketamina.
[5]Una advertencia: se dice que muchos efectos adversos son menos marcados en los niños, quizá porque no pueden verbalizar sus experiencias. Hace tiempo, se usaban los relajantes musculares sin anestesia durante la cirugía cardíaca de los recién nacidos. Estos niños no se quejaban de dolor, pero sus concentraciones de catecolaminas ascendían hasta cifras astronómicas.

ANESTÉSICOS POR INHALACIÓN

La mayor parte de los anestésicos por inhalación que antes se utilizaban mucho, como el éter, el cloroformo, el tricloroetileno, el ciclopropano, el metoxiflurano y el enflurano han sido sustituidos en la práctica clínica, sobre todo por el **isoflurano,** el **sevoflurano** y el **desflurano,** que tienen mejores propiedades farmacocinéticas, menos efectos secundarios y no son inflamables. Entre los fármacos más antiguos, el óxido nitroso se sigue empleando mucho (sobre todo en la práctica obstétrica) y el halotano se emplea en contadas ocasiones.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS

Una característica importante de los anestésicos por inhalación es la velocidad con que su concentración en la sangre arterial, factor del que depende su efecto farmacológico en el encéfalo, sigue a los cambios de su presión parcial en la mezcla de gases inspirada. Lo ideal es que la concentración sanguínea varíe en función de la concentración en el aire inspirado de la forma más rápida posible, permitiendo así controlar fácilmente la profundidad de la anestesia. En concreto, la concentración sanguínea debe disminuir rápidamente a valores subanestésicos cuando se interrumpa la administración, de forma que el retraso de la recuperación de la consciencia sea mínimo. Un estado semicomatoso prolongado, con unos reflejos respiratorios débiles o ausentes, resulta especialmente peligroso.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

La única vía cuantitativamente importante por la que los anestésicos por inhalación penetran en el organismo es el pulmón. En los anestésicos por inhalación más modernos, la degradación metabólica suele ser intrascendente para la determinación de la duración de su acción. Los anestésicos por inhalación son moléculas pequeñas y liposolubles que atraviesan con facilidad las membranas alveolares. Por tanto, el factor esencial que determina el comportamiento cinético global de un anestésico es la velocidad de administración y eliminación del fármaco en los pulmones desde el aire inspirado y hacia el torrente sanguíneo, respectivamente. La razón de la variabilidad de la cinética de los anestésicos es su solubilidad relativa en la sangre y la grasa corporal, que difiere de unos fármacos a otros.

Los factores más importantes para la velocidad de la inducción y la recuperación pueden resumirse de la siguiente manera:

- Propiedades del anestésico:
  - Coeficiente de partición sangre:gas (es decir, solubilidad en la sangre).
  - Coeficiente de partición aceite:gas (es decir, solubilidad en las grasas).
- Factores físicos:
  - Frecuencia de ventilación alveolar.
  - Gasto cardíaco.

SOLUBILIDAD DE LOS ANESTÉSICOS POR INHALACIÓN

Puede admitirse que los anestésicos por inhalación son, desde un punto de vista fisicoquímico, gases ideales: su solubilidad en los distintos medios se expresa como *coeficientes de partición*, definidos como la proporción de la concentración del fármaco en dos fases en equilibrio.

El *coeficiente de partición sangre:gas* es el factor más importante para la determinación de la velocidad de inducción y recuperación de un anestésico por inhalación, de forma que a menor coeficiente de partición sangre:gas, más rápidas son la inducción y la recuperación (tabla 41.2). Esto es debido a que la presión parcial del gas en el espacio alveolar es la que rige la concentración en la sangre. A menor coeficiente de partición sangre:gas, más breve es el tiempo que transcurre hasta que la presión parcial del gas en el espacio alveolar iguala a la administrada en el aire inspirado (v. más adelante).

El *coeficiente de partición aceite:gas* es una medida de la liposolubilidad que determina la potencia del anestésico (como ya se ha comentado) y que influye también en la cinética de su distribución en el organismo; la consecuencia más importante es que una liposolubilidad elevada tiende a retrasar la recuperación. En la tabla 41.2 se recogen los valores de los coeficientes de partición sangre:gas y aceite:gas de algunos anestésicos.

INDUCCIÓN Y RECUPERACIÓN

El flujo sanguíneo cerebral representa un porcentaje notable del gasto cardíaco (~15%) y los anestésicos atraviesan libremente la barrera hematoencefálica, por lo que su concentración en el tejido nervioso es muy similar a la alcanzada en la sangre arterial. Por tanto, la cinética del efecto farmacológico del anestésico depende de su cinética de transferencia entre el aire inspirado y la sangre arterial.

Cuando un anestésico volátil se administra por primera vez, las respiraciones iniciales quedan diluidas en el volumen de gas residual en los pulmones, dando lugar a una presión parcial alveolar del anestésico pequeña en comparación con la mezcla de gas inspirado. En las respiraciones posteriores, la presión parcial alveolar se eleva hasta alcanzar el equilibrio. Para un anestésico con un coeficiente de partición sangre: gas bajo, la absorción en la sangre será más lenta, de modo que, con respiraciones repetidas, la presión parcial en el espacio alveolar se elevará más rápidamente que con un fármaco con coeficiente de partición sangre:gas elevado. En consecuencia, para alcanzar el equilibrio será necesario un menor número de respiraciones (y, por tanto, un tiempo más corto). Así pues, al contrario de lo que se podría suponer de modo intuitivo, a *menor* solubilidad en la sangre, *más rápido* es el proceso de equilibrio. La figura 41.3 muestra la mayor velocidad del equilibrio en el caso del **óxido nitroso,** un fármaco de baja solubilidad, con respecto al **éter,** de solubilidad elevada.

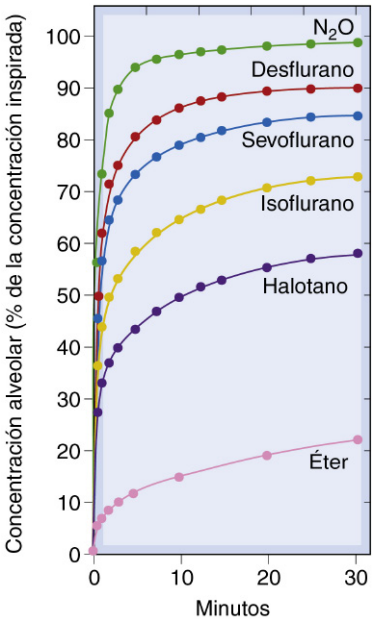


Fig. 41.3 Velocidad de equilibrio de los anestésicos por inhalación en el ser humano. Las curvas muestran la concentración alveolar (directamente proporcional a la concentración en la sangre arterial) en función del tiempo durante la inducción. La velocidad inicial de equilibrio depende de la solubilidad en la sangre. Existe también una fase lenta de equilibrio, más marcada en los anestésicos muy liposolubles (éter y halotano) que se debe a la lenta transferencia entre la sangre y la grasa (fig. 41.4). *(Adaptado de Yasuda N, Lockhart SH, Eger EI II, et al. 1991 Comparison of kinetics of sevoflurane and isoflurane in humans. Anesth Analg 72, 316-324.)*

La velocidad de absorción a la sangre puede aumentarse administrando un anestésico volátil junto con el óxido nitroso. El rápido movimiento del óxido nitroso de los alvéolos a la sangre contrae el volumen alveolar concentrando el otro anestésico volátil, lo que aumentará su traslado a la sangre, fenómeno conocido como *efecto de concentración*. Además, la sustitución del gas derivado a la sangre por un incremento en el volumen de inspiración aumenta la cantidad de anestésico volátil presente en los alvéolos, lo que se conoce como *efecto del segundo gas.*

El paso del anestésico desde la sangre a los tejidos también influye en la cinética con la que se alcanza el equilibrio. La figura 41.4 muestra un modelo muy sencillo de circulación con dos compartimentos tisulares. La grasa corporal está poco vascularizada, pero presenta una elevada solubilidad para los anestésicos y constituye alrededor del 20% del volumen de un varón normal. Por tanto, con un fármaco como el **halotano,** que es unas 100 veces más soluble en la grasa que en el agua, la cantidad presente en el tejido adiposo cuando se alcanza el equilibrio completo debería ser aproximadamente del 95% de la cantidad total existente en el organismo. Debido al escaso riego sanguíneo, este anestésico tarda muchas horas en penetrar y abandonar la grasa, lo que se traduce en una fase muy

Tabla 41.2 Características de los anestésicos por inhalación

Fármaco	Coeficiente de partición		Concentración alveolar mínima (% v/v)	Inducción/ recuperación	Principales efectos adversos e inconvenientes	Observaciones
	Sangre:gas	*Aceite:gas*				
Óxido nitroso	0,5	1,4	100[a]	Rápida	Pocos efectos adversos Riesgo de anemia (con el uso prolongado o repetido) Acumulación en cavidades gaseosas	Buen efecto analgésico Su baja potencia impide su uso como anestésico único; normalmente se combina con otros anestésicos por inhalación
Isoflurano	1,4	91	1,2	Media	Pocos efectos adversos Posible riesgo de isquemia coronaria en pacientes con predisposición	Muy utilizado Ha sustituido al halotano
Desflurano	0,4	23	6,1	Rápida	Irritación de la vía respiratoria, tos, broncoespasmo	Usado para la cirugía ambulatoria por su comienzo y recuperación rápidos (comparables a los del óxido nitroso)
Sevoflurano	0,6	53	2,1	Rápida	Poco detectados Riesgo teórico de toxicidad renal debida al flúor	Similar al desflurano
Halotano	2,4	220	0,8	Media	Hipotensión Arritmias cardíacas Hepatotoxicidad (con el uso repetido) Hipertensión maligna (rara)	Poco utilizado en la actualidad Metabolismo importante que da lugar a trifluoroacetato
Enflurano	1,9	98	1,7	Media	Riesgo de convulsiones (leve) Hipertermia maligna (rara)	Su uso se ha reducido Puede provocar convulsiones
Éter	12	65	1,9	Lenta	Irritación respiratoria Náuseas y vómitos Riesgo de explosión	Obsoleto, salvo en los lugares que carezcan de instalaciones modernas

[a]Valor teórico basado en experimentos efectuados en condiciones hiperbáricas.

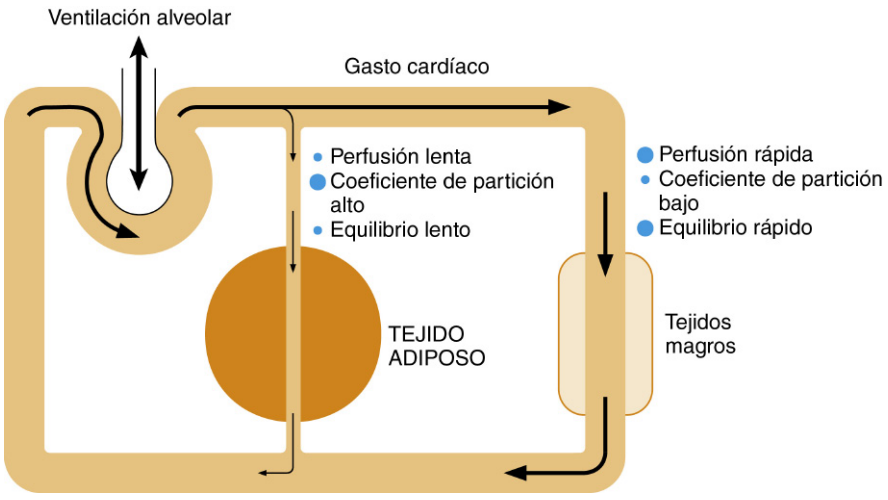


Fig. 41.4 Factores que influyen en la velocidad de equilibrio de los anestésicos por inhalación en el organismo. El organismo se representa como dos compartimentos. Los tejidos magros, incluido el encéfalo, tienen una elevada irrigación y un bajo coeficiente de partición para los anestésicos, por lo que el equilibrio con la sangre se alcanza con rapidez. Los tejidos grasos están poco irrigados y su coeficiente de partición es alto, por lo que el equilibrio tarda en alcanzarse y existe un reservorio de fármaco durante la fase de recuperación.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

lenta de equilibrio tras la fase rápida de intercambio sangre:gas (v. fig. 41.3). Cuanto más liposoluble sea un anestésico y más obeso esté el paciente, más pronunciada será esta fase lenta; la recuperación se verá también retrasada.

El más importante de los factores que influyen en la velocidad con que se alcanza el equilibrio de inhalación de los anestésicos es la ventilación alveolar. Cuanto mayor sea el volumen minuto (frecuencia respiratoria × volumen corriente), más rápido será el proceso de equilibrio, sobre todo con fármacos que poseen coeficientes de partición sangre:gas elevados. Por tanto, el uso de fármacos que deprimen la respiración, como la **morfina** (v. capítulo 42), puede retrasar la recuperación de la anestesia. Los efectos de las variaciones del gasto cardíaco sobre la tasa de equilibrio son más complejos. Al reducir la perfusión alveolar, un descenso del gasto cardíaco disminuye la absorción alveolar del anestésico y, por tanto, acelera la inducción, pero esto resulta contrarrestado en parte por una reducción del flujo sanguíneo cerebral que ralentiza la llegada al encéfalo.

En la recuperación de la anestesia intervienen los mismos procesos que en la inducción, pero de manera inversa; por consiguiente, primero aparece la fase rápida y, después, una «resaca» lenta. Debido a estos factores cinéticos, la búsqueda de mejores anestésicos por inhalación se centra en los que muestran una menor solubilidad en la sangre y los tejidos. Los fármacos más recientes, con propiedades cinéticas similares a las del óxido nitroso, pero con una potencia mucho mayor, comprenden el **sevoflurano** y el **desflurano** (v. tabla 41.2 y fig. 41.3).

Propiedades farmacocinéticas de los anestésicos por inhalación

- La rapidez de la inducción y la recuperación son propiedades importantes de los anestésicos, ya que permiten un control flexible de la profundidad de la anestesia.
- La rapidez de la inducción y la recuperación dependen de dos propiedades del anestésico: su solubilidad en la sangre (coeficiente de partición sangre:gas) y su solubilidad en el tejido adiposo (liposolubilidad).
- Los anestésicos con coeficientes de partición sangre:gas bajos producen una inducción y una recuperación rápidas (p. ej., **óxido nitroso, desflurano**) y lo contrario sucede con los anestésicos con un coeficiente de partición sangre:gas alto.
- Los anestésicos muy liposolubles se acumulan de manera gradual en la grasa del organismo y, cuando se usan en intervenciones largas, pueden producir una resaca prolongada.
- Algunos anestésicos halogenados (sobre todo el **halotano** y el **metoxiflurano**) se metabolizan en el organismo, un efecto que influye poco en la duración de su acción, pero que contribuye a su toxicidad (p. ej., toxicidad renal asociada a la liberación de flúor en el caso del **metoxiflurano,** un fármaco que ya no se usa).

METABOLISMO Y TOXICIDAD

El metabolismo de los anestésicos por inhalación no suele ser una vía importante de eliminación, pero puede dar lugar a la formación de metabolitos tóxicos (capítulo 57).[6] Este es el motivo principal por el que compuestos actualmente obsoletos u obsolescentes, como el cloroformo, el metoxiflurano y el halotano, han sido sustituidos por las alternativas menos tóxicas descritas a continuación.

La *hipertermia maligna* es una *reacción idiosincrásica* infrecuente, pero importante (v. capítulo 57), causada por la producción de calor en el músculo esquelético debida a una liberación excesiva de Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico. Como consecuencia de ella, se producen contracturas musculares, acidosis, incremento del metabolismo y una drástica elevación de la temperatura corporal que puede ser mortal si no se trata de inmediato. Entre los desencadenantes del proceso se cuentan los anestésicos halogenados y los fármacos bloqueantes neuromusculares despolarizantes (v. capítulo 13). La propensión a este trastorno tiene, en este caso, una base genética asociada a mutaciones en el gen que codifica el receptor de rianodina, que controla la liberación de Ca^{2+} por parte del retículo sarcoplásmico (capítulo 4). La hipertermia maligna se trata con **dantroleno,** un relajante muscular que bloquea los canales de liberación de calcio.

ANESTÉSICOS POR INHALACIÓN ESPECÍFICOS

Los principales anestésicos por inhalación utilizados en la actualidad en los países desarrollados son el **isoflurano,** el **desflurano** y el **sevoflurano,** a veces empleados en combinación con el **óxido nitroso.** Debido a su inicio de acción relativamente rápido y olor agradable, el sevoflurano se usa de forma individual en algunas situaciones para inducir la anestesia, por ejemplo, en niños o adultos atemorizados ante la perspectiva de una venopunción. El **xenón,** un gas inerte cuyas propiedades anestésicas fueron descubiertas hace muchos años, ha experimentado recientemente una cierta reaparición en el ámbito clínico ya que –cosa nada sorprendente en un gas inerte– carece de toxicidad, aunque presenta como inconvenientes una potencia relativamente baja y un coste elevado. Podría ser también neuroprotector en la hipoxia neonatal (v. capítulo 40).

ISOFLURANO, DESFLURANO, SEVOFLURANO, ENFLURANO Y HALOTANO

Actualmente, el **isoflurano** es el anestésico volátil más utilizado. No se metaboliza de forma apreciable y carece de las características proconvulsionantes del enflurano. Puede producir hipotensión y es un potente vasodilatador coronario. En ocasiones exacerba la isquemia cardíaca en pacientes afectados de enfermedad coronaria, debido a un fenómeno de «robo» (v. capítulo 21).

El **desflurano** es similar al isoflurano desde el punto de vista químico, pero su menor solubilidad en sangre y grasa hace que el ajuste de la profundidad anestésica y la recuperación sean más rápidos, por lo que su utilización es creciente como anestésico en pacientes con obesidad sometidos a cirugía bariátrica y en el ámbito de la cirugía ambulatoria. No es metabolizado de manera apreciable. Su potencia es menor que la de los fármacos anteriormente descritos. A las concentraciones utilizadas para la inducción de la anestesia (en torno al 10%) el desflurano produce cierta irritación de las vías respiratorias que puede causar tos y broncoespasmo. Los aumentos rápidos de la profundidad de la anestesia con el desflurano se asocian a veces a un sorprendente aumento de la actividad simpática, no deseable en pacientes afectados de cardiopatía isquémica.

El **sevoflurano** se asemeja al desflurano, aunque es más potente y no causa el mismo grado de irritación respiratoria. Es metabolizado parcialmente (en torno a un 3%) y, como consecuencia de ello, se registran niveles detectables de fluoruro, aunque no parece que sean suficientes para generar toxicidad.

[6]El problema de la toxicidad de las concentraciones bajas de anestésicos inhalados a lo largo de períodos prolongados por el personal de quirófano ha generado preocupación. En la actualidad, se han establecido estrictas medidas orientadas a minimizar el escape de anestésicos al aire en las salas de operaciones.

El **enflurano** presenta una velocidad de inducción moderada, aunque se utiliza poco en la actualidad. Fue originalmente presentado como alternativa al metoxiflurano. Puede producir convulsiones, incluso durante la inducción o tras la recuperación de la anestesia, en especial en pacientes epilépticos. A este respecto, es interesante reseñar que una sustancia afín a este fármaco, el hexafluorodietiléter, con un flúor sustituido, es un potente fármaco convulsionante, aunque no se conoce el mecanismo a través del cual produce las convulsiones.

El **halotano** fue un fármaco importante en el desarrollo de los anestésicos volátiles por inhalación, pero su uso ha disminuido en favor del isoflurano como consecuencia de su capacidad de acumulación de metabolitos tóxicos. El halotano tiene un pronunciado efecto relajante del útero, lo que da lugar a hemorragias posparto, hecho que limita su utilidad en la práctica obstétrica.

ÓXIDO NITROSO

El óxido nitroso (N_2O, no confundir con el óxido nítrico, NO) es un gas inodoro con muchas características ventajosas para la anestesia. Su bajo coeficiente de partición sangre:gas hace que su inicio de acción sea rápido (v. tabla 41.2) y, además, es un analgésico eficaz en concentraciones demasiado bajas para provocar la inconsciencia. Su potencia es escasa. Se emplea como combinación 50:50 con O_2 para reducir el dolor en el parto. Nunca se ha de administrar al 100% en el gas inspirado ya que ¡los pacientes necesitan respirar oxígeno! Ni siquiera en concentraciones del 80% en la mezcla de aire inspirado produce anestesia quirúrgica. Por este motivo, no se usa en solitario como anestésico, pero sí (en forma de óxido nitroso al 70% en oxígeno) como adyuvante de los anestésicos volátiles con el fin de acelerar la inducción; véase la descripción del efecto del segundo gas (v. anteriormente). Durante la recuperación de la anestesia por óxido nitroso, la transferencia del gas desde la sangre a los alvéolos puede ser suficiente para reducir, por dilución, la presión parcial del oxígeno alveolar, con aparición de una hipoxia transitoria (denominada *hipoxia por difusión*). Esto es importante en enfermos con enfermedades respiratorias.

El óxido nitroso tiende a penetrar en las cavidades gaseosas del organismo haciendo que se expandan. Puede resultar peligroso en presencia de neumotórax, embolia gaseosa vascular o en caso de obstrucción intestinal.

Cuando se administra durante períodos cortos, el óxido nitroso carece de efectos tóxicos graves, pero la exposición prolongada (>6 h) inactiva la metionina sintetasa, una enzima necesaria para la síntesis de ADN y proteínas, con una mielodepresión que puede dar lugar a anemia y leucopenia, por lo que se debe evitar su uso en pacientes con anemia por deficiencia de vitamina B_{12}. La depresión medular no está descrita tras una exposición breve al óxido nitroso, pero se debe evitar su uso prolongado o repetido (p. ej., en enfermedades con dolor intermitente como la anemia drepanocítica). Los «esnifadores» de óxido nitroso están expuestos a este riesgo.

ANESTESIA BALANCEADA

Un anestésico en solitario únicamente puede emplearse en los abordajes quirúrgicos sencillos y breves. En cirugía compleja, debe administrarse un conjunto de fármacos en distintos momentos de la intervención. Así, por ejemplo, es posible administrar un sedante o un ansiolítico como premedicación (p. ej., una benzodiacepina; v. capítulo 44); un anestésico intravenoso para la inducción rápida (p. ej., **propofol**); un analgésico opioide perioperatorio (p. ej., **alfentanilo** o **remifentanilo;** v. capítulo 42); un anestésico por inhalación para el mantenimiento de la anestesia durante la cirugía (p. ej., una combinación de **óxido nitroso** e **isoflurano**); un bloqueante neuromuscular para inducir una relajación neuromuscular adecuada (p. ej., **vecuronio;** v. capítulo 13), por ejemplo, en el acceso a la cavidad abdominal; un antiemético (p. ej., **ondansetrón;** v. capítulo 30) y un antagonista muscarínico para evitar o tratar la bradicardia o reducir las secreciones bronquiales y salivales (p. ej.,

Anestésicos por inhalación específicos

- Los principales anestésicos utilizados actualmente en los países desarrollados son el **isoflurano,** el **desflurano** y el **sevoflurano;** a veces se complementan con **óxido nitroso.**
- Los anestésicos inhalados pueden provocar un trastorno grave, aunque poco frecuente: la hipertermia maligna.
- **Óxido nitroso:**
  - Escasa potencia, por lo que debe combinarse con otros anestésicos.
  - Inducción y recuperación rápidas.
  - Buenas propiedades analgésicas.
  - Riesgo de mielodepresión en los casos de administración prolongada.
  - Se acumula en las cavidades gaseosas.
- **Isoflurano:**
  - Similar al **enflurano,** pero con menores propiedades epileptogénicas.
  - Puede desencadenar isquemia del miocardio en los pacientes con cardiopatía isquémica.
  - Irritante para el aparato respiratorio.
- **Desflurano:**
  - Similar al **isoflurano,** pero con una acción de inicio y recuperación más rápida.
  - Irritante respiratorio, que puede causar tos y laringoespasmo.
  - Útil para la cirugía diaria.
- **Sevoflurano:**
  - Similar al **desflurano,** pero no produce irritación respiratoria.

Aplicaciones clínicas de los anestésicos generales

- Los *anestésicos intravenosos* se emplean para:
  - Inducir la anestesia (p. ej., **propofol** o **tiopental**).
  - Mantener la anestesia durante la cirugía («anestesia intravenosa total»; p. ej., el **propofol,** a veces administrado combinado con relajantes musculares y analgésicos).
- Los *anestésicos inhalados* (líquidos volátiles o gases) se utilizan para mantener la anestesia. Se debe recordar que:
  - Los anestésicos volátiles (p. ej., **isoflurano, sevoflurano**) se administran mezclados con aire, oxígeno o mezclas de oxígeno y óxido nitroso como transportadores gaseosos.
  - El **óxido nitroso** siempre debe administrarse con oxígeno.
  - Debido a su potencial de inducción de hepatotoxicidad, el **halotano** ha sido reemplazado en gran medida por nuevos anestésicos volátiles como el **isoflurano.**
  - Todos los anestésicos por inhalación pueden provocar *hipertermia maligna* en personas propensas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

atropina o **glucopirrolato;** v. capítulo 13); y, hacia el final de la intervención, un fármaco anticolinesterásico (p. ej., **neostigmina;** v. capítulo 13) para revertir el bloqueo neuromuscular, y un analgésico para aliviar el dolor postoperatorio (p, ej., un opioide como la **morfina** y/o un antiinflamatorio no esteroideo; v. capítulo 42). Tales combinaciones de fármacos dan lugar a una inducción y una recuperación más rápidas, evitando los períodos prolongados (y potencialmente peligrosos) de semiinconsciencia, una buena analgesia y relajación muscular, y hacen que la cirugía pueda desarrollarse con un menor grado de depresión cardiorrespiratoria.

Es posible usar anestésicos generales en dosis bajas para lograr sedación en casos de administración intratecal de un anestésico local (capítulo 43) con el fin de proporcionar la analgesia y la relajación necesarias para la cirugía de las partes inferiores del cuerpo.

BIBLIOGRAFÍA Y LECTURAS RECOMENDADAS

Aitkenhead, A.R., Moppett, I., Thompson, J., 2013. Textbook of Anaesthesia. Churchill Livingstone/Elsevier, Edinburgh. (*Major textbook of anaesthesia*)

Bayliss, D.A., Barrett, P.Q., 2008. Emerging roles for two-pore-domain potassium channels and their potential therapeutic impact. Trends Pharmacol. Sci. 29, 566-575.

Franks, N.P., 2008. General anaesthesia: from molecular targets to neuronal pathways of sleep and arousal. Nat. Rev. Neurosci. 9, 370-386. (*Detailed discussion of the sites of action of general anaesthetics on specific ion channels*)

Olsen, R.W., Li, G.D., 2011. $GABA_A$ receptors as molecular targets of general anesthetics: identification of binding sites provides clues to allosteric modulation. Can. J. Anaesth. 58, 206-215. (*Useful update on the interaction of general anaesthetics with the $GABA_A$ receptor*)

Rudolph, U., Antkowiak, B., 2004. Molecular and neuronal substrates for general anaesthetics. Nat. Rev. Neurosci. 5, 709-720. (*Useful review article covering both the interaction of general anaesthetic agents with different ion channels, and the neuronal pathways that are affected*)

Schüttler, J., Schwilden, H., 2008. Modern anesthetics. Handb. Exp. Pharmacol. 182. (*Entire volume given over to multiauthor reviews of the mechanisms of action of general anaesthetics*)

42 Analgésicos

RESUMEN

El dolor es un fenómeno incapacitante que acompaña a numerosos trastornos médicos, por lo que su control es una de las principales prioridades terapéuticas.

En este capítulo analizamos los mecanismos neuronales responsables de los principales tipos de dolor y los distintos fármacos que se emplean para reducirlo. Los analgésicos «clásicos», fundamentalmente los opioides y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE; descritos en el capítulo 26), tienen su origen en productos naturales utilizados durante siglos. Los compuestos originales, cuyos ejemplos más significativos son la morfina y el ácido acetilsalicílico, aún se utilizan con profusión, si bien se han desarrollado otros muchos compuestos sintéticos que actúan con los mismos mecanismos. En el presente capítulo se describen los analgésicos opioides. En él, trataremos después otras clases farmacológicas como los fármacos antidepresivos y antiepilépticos, a partir de cuya experiencia clínica se ha demostrado su eficacia para tratar ciertos tipos de dolor. Por último, y con perspectiva de futuro, numerosas potenciales dianas farmacológicas han ido desarrollándose a medida que iba aumentando el conocimiento de los mecanismos neuronales que subyacen al dolor. Al final del capítulo repasaremos brevemente algunos de estos nuevos enfoques.

MECANISMOS NEURONALES DEL DOLOR

El dolor es una experiencia subjetiva difícil de definir con precisión, aunque todos sabemos a lo que nos referimos cuando hablamos de él. Se trata de una respuesta directa a un episodio adverso asociado a daño tisular, como lesión, inflamación o cáncer, aunque el dolor intenso puede manifestarse de forma independiente de cualquier causa evidente que predisponga a dicho dolor (p. ej., neuralgia del trigémino), o persistir durante mucho tiempo después de la desaparición del agente causal (p. ej., en el caso del dolor del miembro fantasma). Asimismo, puede deberse a una lesión cerebral o nerviosa (p. ej., cuando aparece después de un accidente cerebrovascular o una infección herpética). El dolor relacionado con este último tipo de alteraciones, no asociado directamente a una lesión tisular, se define con frecuencia como «dolor neuropático». Se trata de formas de dolor muy frecuentes y que constituyen una causa destacada de discapacidad y padecimiento, y, en general, responden peor a los analgésicos convencionales de lo que lo hace el dolor inducido por alteraciones en las que la causa inmediata resulta obvia. En estos casos, el dolor debe ser interpretado en términos de un trastorno de la función neuronal, más que como una respuesta «normal» a una lesión tisular.

La percepción de estímulos nocivos (denominada *nocicepción* por Sherrington) no es lo mismo que el dolor, experiencia subjetiva con un gran componente emocional (afectivo). La cantidad de dolor que produce un estímulo concreto depende de múltiples factores ajenos al propio estímulo. Clínicamente sabemos que muchos analgésicos, especialmente los del grupo de la morfina, reducen sobremanera el malestar asociado al dolor. El componente afectivo sería como mínimo tan importante como el antinociceptivo en la acción de esos fármacos.

Se pueden encontrar buenas explicaciones sobre la base neuronal del dolor en McMahon y Koltzenburg (2006).

NEURONAS AFERENTES NOCICEPTIVAS

En condiciones normales, el dolor se asocia a la actividad en las fibras aferentes primarias de pequeño diámetro (C y Aδ) de los nervios periféricos. Estos nervios tienen terminaciones sensitivas en los tejidos periféricos que se activan por estímulos de diferentes tipos (mecánicos, térmicos, químicos). La mayoría de las fibras no mielinizadas (C) se asocian a terminaciones *nociceptivas polimodales* y transmiten un dolor sordo, difuso y urente, en tanto que las fibras mielinizadas (Aδ) transmiten una sensación de dolor agudo y bien localizado. Las fibras C y Aδ transmiten información nociceptiva procedente de músculos y vísceras, así como de la piel.

En numerosas alteraciones patológicas, la lesión tisular es la causa inmediata del dolor y da lugar a la liberación local de varios compuestos químicos que actúan sobre las terminaciones nerviosas, bien activándolas directamente o bien reforzando su sensibilidad a otras formas de estimulación (fig. 42.1) Las propiedades farmacológicas de las terminaciones nerviosas nociceptivas se analizan con detalle más adelante.

Los cuerpos celulares de las fibras nociceptivas aferentes espinales se localizan en los ganglios de las raíces dorsales; las fibras penetran en la médula espinal a través de las raíces dorsales, desembocando en la sustancia gris del asta posterior. La mayor parte de las neuronas aferentes nociceptivas llegan a la región superficial del asta posterior y las fibras C y algunas fibras Aδ inervan los cuerpos celulares en las láminas I y II (también conocidas como *sustancia gelatinosa*), mientras que otras fibras A penetran más profundamente en el asta posterior (lámina V). La sustancia gelatinosa es rica tanto en péptidos opioides como en receptores opioides endógenos y puede ser un importante lugar de acción de los fármacos similares a la morfina. (v. fig. 42.4).

Las células de las láminas I y V dan lugar a las principales vías de proyección del asta posterior al tálamo. Para acceder a una referencia más detallada del conjunto de circuitos del asta posterior consúltese el estudio de Fields et al. (2006).

Las neuronas aferentes nociceptivas liberan glutamato y, posiblemente, ATP como neurotransmisores rápidos en las sinapsis centrales del asta posterior. El glutamato, actuando sobre los receptores de AMPA, es el responsable de la transmisión sináptica rápida en la primera sinapsis situada en el asta posterior. También hay una respuesta más lenta mediada por receptores de NMDA, importante para el fenómeno de *wind-up* (fig. 42.2). Las neuronas aferentes nociceptivas contienen además varios neuropéptidos (v. capítulo 18), especialmente sustancia P, péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) y galanina. Estos son liberados como mediadores en las terminaciones centrales y periféricas, y desempeñan un papel destacado en la fisiopatología del dolor. En la periferia, la sustancia P y el CGRP producen parte de las características de la inflamación neurógena, mientras que la galanina es antiinflamatoria. Los antagonistas del CGRP tienen potencial para el tratamiento de la migraña (v. capítulo 15), pero no han demostrado ser eficaces en otros cuadros de dolor. En modelos animales, se ha constatado que la sustancia P, actuando sobre

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

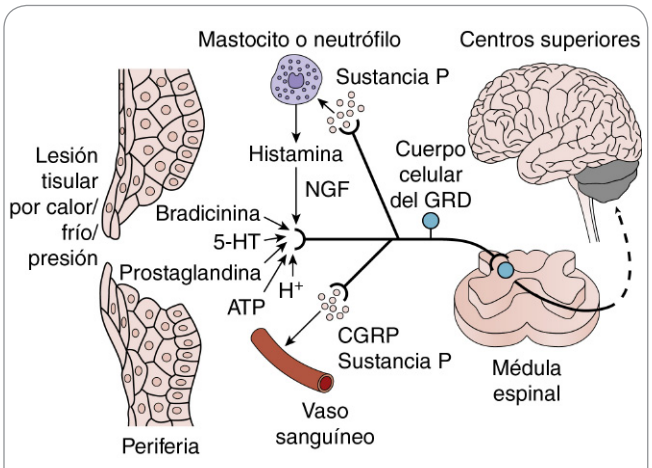


Fig. 42.1 Activación de las neuronas nociceptivas. Varios estímulos (físicos y químicos) pueden iniciar o potenciar el proceso de descarga del potencial de acción en las neuronas aferentes primarias nociceptivas (con la consiguiente inducción de dolor). Estas fibras aferentes se proyectan hacia el asta posterior de la médula espinal, donde hacen sinapsis con las neuronas que se proyectan a los centros superiores. ATP, adenosina trifosfato; CGRP, péptido relacionado con el gen de calcitonina; GRD, ganglio de la raíz dorsal; 5-HT, 5-hidroxitriptamina; NGF, factor de crecimiento nervioso. *(Adaptado de Julius D, Basbaum A I 2001 Nature 413, 203-210.)*

receptores NK_1, está implicada en el *wind-up* y la sensibilización central en el asta posterior (v. fig. 42.2). Curiosamente, sin embargo, los antagonistas de la sustancia P en los receptores NK_1 resultaron ineficaces como analgésicos en seres humanos, aunque sí tienen actividad antiemética (capítulo 30).

MODULACIÓN EN LA VÍA NOCICEPTIVA

El dolor agudo suele estar bien tipificado en términos de nocicepción: un estímulo lesivo excesivo que determina una sensación intensa y desagradable. En cambio, la mayor parte de los estados de dolor crónico[1] se asocian a aberraciones de la vía fisiológica normal, lo que determina el desarrollo de *hiperalgesia* (aumento de la cantidad de dolor asociada a un estímulo lesivo leve), *alodinia* (dolor evocado por un estímulo no lesivo) o dolor espontáneo sin presencia de estímulo precipitante. Algunos de los principales mecanismos se resumen en la figura 42.3.

HIPERALGESIA Y ALODINIA

▼Cualquier persona que haya sufrido una quemadura o un esguince de tobillo ha experimentado hiperalgesia y alodinia. La hiperalgesia implica tanto la sensibilización de las terminaciones nerviosas nociceptivas periféricas como la facilitación central de la transmisión en el asta posterior y el tálamo. El componente periférico se debe a la acción de mediadores como la bradicinina y las prostaglandinas que actúan en las terminaciones nerviosas. Por su parte, el componente central refleja la facilitación de la transmisión sináptica en el asta posterior de la médula espinal (v. Yaksh, 1999). Las respuestas sinápticas de las neuronas del asta posterior a los estímulos nociceptivos dan lugar al fenómeno de «sumación temporal» (habitualmente denominado *wind-up*), es decir, el incremento regular de la amplitud de los potenciales sinápticos con cada estímulo, cuando estos se aplican a frecuencias fisiológicas. Esta facilitación de la transmisión dependiente de la actividad presenta características comunes con el fenómeno de la potenciación a largo plazo, ya descrita en el capítulo 38; los mecanismos celulares subyacentes a ella pueden también ser similares. En el asta posterior, la facilitación se ve bloqueada por los antagonistas de los receptores de NMDA y, asimismo, en parte, por los antagonistas de la sustancia P y los inhibidores de la síntesis de óxido nítrico (NO) (v. figs. 42.2 y 42.3).

La sustancia P y el CGRP liberados por las neuronas aferentes primarias (v. fig. 42.1) actúan igualmente en la periferia, promoviendo la inflamación por sus efectos sobre los vasos sanguíneos y sobre las células del sistema inmunitario (capítulo 18). Este mecanismo, conocido como inflamación neurógena, amplifica y mantiene la reacción inflamatoria y la activación concomitante de las fibras aferentes nociceptivas.

La facilitación central es un componente importante de la hiperalgesia patológica que se asocia, por ejemplo, con las respuestas inflamatorias. Los mediadores responsables de la facilitación central comprenden la sustancia P, el CGRP, el factor de crecimiento nervioso (NGF), el factor neurotrópico derivado del encéfalo (BDNF) y el NO, junto a muchos otros (v. Ji et al., 2003). Por ejemplo, el NGF, un mediador similar a las citocinas producido por tejidos periféricos, particularmente en la inflamación, actúa sobre un receptor asociado a cinasas (conocido como TrkA) de las neuronas aferentes nociceptivas, incrementando su excitabilidad eléctrica, su quimiosensibilidad y su contenido peptídico, y promoviendo también la formación de conexiones sinápticas. El aumento de la producción de NGF puede ser un mecanismo importante por medio del cual la transmisión nociceptiva se ve facilitada por la lesión tisular, dando lugar a hiperalgesia (v. Mantyh et al., 2011). El aumento de la expresión de genes en las neuronas sensitivas es inducido por el NGF y otros mediadores inflamatorios. Entre los genes regulados al alza se cuentan los de los neuropéptidos y neuromoduladores (p. ej., CGRP, sustancia P y BDNF), así como los de ciertos receptores (p. ej., el canal del potencial transitorio de receptor TPRV1 y el P2X) y los de los canales de sodio. Estos genes tienen el efecto global de facilitar la transmisión en el primer relevo sináptico en el asta posterior. El BDNF liberado por las terminaciones nerviosas aferentes primarias activa el receptor TrkB ligado a cinasas en las neuronas del asta posterior postsináptica, lo que determina la fosforilación de la subunidad GluN1 del receptor de NMDA y, en consecuencia, la sensibilización de estos receptores de glutamato, con la correspondiente facilitación sináptica en el asta posterior.

La excitación de las neuronas sensitivas nociceptivas depende, como sucede en otras neuronas (v. capítulo 4), de los canales de sodio controlados por el voltaje. En este contexto, los individuos que expresan mutaciones no funcionales del *$Na_v1.7$* no son capaces de experimentar dolor. La expresión de determinados subtipos de canales de sodio (p. ej., $Na_v1.3$, $Na_v1.7$ y $Na_v1.8$) aumenta en las neuronas sensitivas en varios estados patológicos dolorosos, y su actividad reforzada se relaciona con la sensibilización ante los estímulos externos que se produce en la inflamación y la hiperalgesia (v. capítulo 4 para más detalles sobre los canales de sodio controlados por el voltaje). Esta hipótesis es coherente con el hecho de que numerosos fármacos antiepilépticos y antiarrítmicos, que actúan bloqueando los canales del sodio (v. capítulos 21 y 45), también tienen aplicación clínica como analgésicos.

TRANSMISIÓN DEL DOLOR A LOS CENTROS SUPERIORES

Desde el asta posterior, los axones nerviosos ascendentes se dirigen a las vías espinotalámicas contralaterales y hacen sinapsis en las neuronas de las porciones ventral y medial del tálamo, desde las que parten nuevas proyecciones hacia la corteza somatosensitiva. En el tálamo medial en particular, muchas células responden específicamente a los estímulos nocivos de la periferia; las lesiones en esta área producen analgesia. Se han realizado estudios de imagen de la función cerebral en sujetos conscientes, destinados a determinar las regiones implicadas en el procesamiento del dolor. Entre ellas se cuentan áreas sensitivas discriminatorias como la corteza somatosensitiva primaria y secundaria, el tálamo y las porciones posteriores de la ínsula, así como áreas afectivas y cognitivas, como las partes anteriores de la ínsula, la corteza cingular anterior y la corteza prefrontal (v. Tracey, 2008).

[1]Definido como un dolor que dura más tiempo que la lesión hística que lo desencadena. Son muchos los cuadros dolorosos clínicos que pertenecen a esta categoría. La disociación entre el dolor y el impulso nocivo alcanza su máximo grado en el dolor del «miembro fantasma» que aparece tras una amputación y que es muy intenso. En el otro extremo se encuentran los estímulos nocivos que no provocan dolor y de los que existen muchos informes bien documentados, relacionados con místicos o trabajadores del espectáculo que se someten a horribles experiencias con cuchillos, ascuas, clavos y ganchos (que indudablemente producen impulsos aferentes masivos) sin que, aparentemente, sufran dolor alguno.

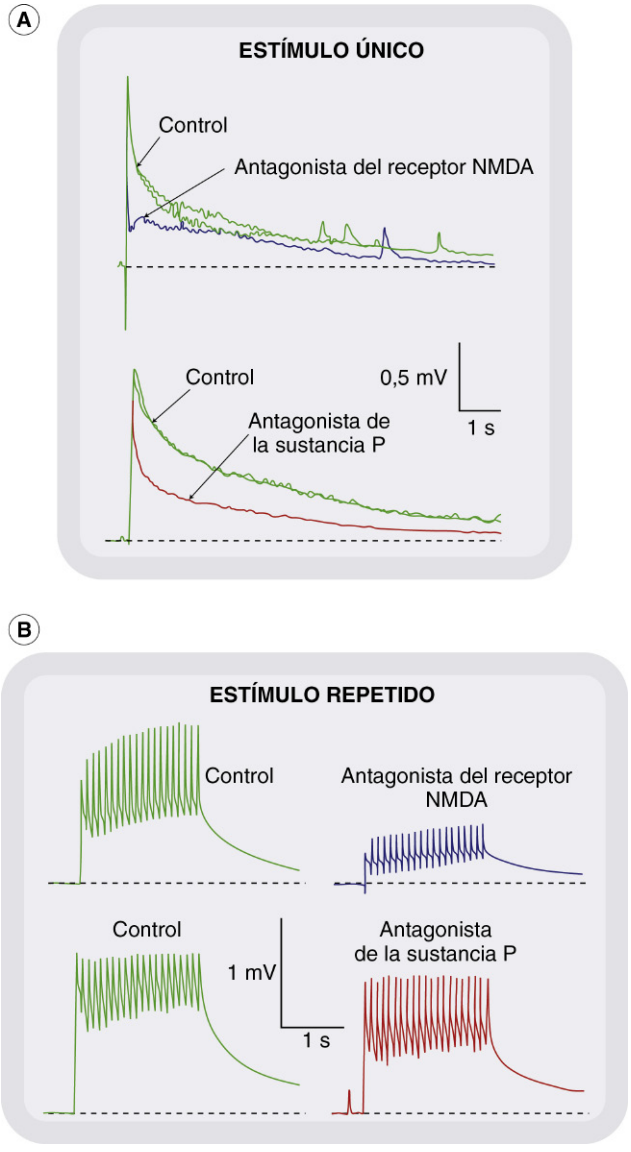


Fig. 42.2 Efecto de los antagonistas del glutamato y la sustancia P sobre la transmisión nociceptiva en la médula espinal de la rata. Con radiación ultravioleta, se produjo una inflamación en la pata posterior de la rata 2 días antes del experimento, un procedimiento que induce hiperalgesia y facilitación en la médula espinal. Se registró la respuesta sináptica de la raíz anterior a la estimulación de las fibras C en el asta posterior con un solo estímulo [**A**] o con estímulos repetidos [**B**]. Se muestra el efecto del antagonista del receptor de NMDA D-AP-5 (v. capítulo 38) y del antagonista de la sustancia P RP 67580 (receptores selectivos de neurocinina de tipo 2 [NK2]). Los dos antagonistas redujeron el componente lento de la respuesta sináptica [**A**] como sucede en el fenómeno de *wind up* en respuesta a la estimulación repetida [**B**]. Estos efectos son mucho menos pronunciados en el animal normal. Así pues, tanto el glutamato a través de su acción sobre los receptores de NMDA, como la sustancia P actuando sobre los receptores NK_2, intervienen en la transmisión nociceptiva y su contribución aumenta en caso de hiperalgesia inflamatoria. *(Registros cedidos amablemente por L. Urban and S. W. Thompson.)*

CONTROLES INHIBIDORES DESCENDENTES

Las vías descendentes (fig. 42.4) controlan la transmisión de impulsos en el asta posterior. Una parte fundamental de este sistema descendente es el área de la *sustancia gris periacueductal* (SGP) del mesencéfalo, una pequeña región de la sustancia gris que rodea el canal central. En 1969, Reynolds observó que la estimulación eléctrica de esta zona del encéfalo en ratas causaba una analgesia lo suficientemente intensa como para realizar intervenciones de cirugía abdominal sin anestesia y sin generar respuestas significativas de ningún tipo. Las sensaciones no dolorosas no se veían afectadas. La SGP recibe impulsos de otras muchas regiones del encéfalo, como el hipotálamo, la amígdala y la corteza, y es la principal vía a través de la cual actúan los estímulos corticales y de otra naturaleza para controlar la «entrada» nociceptiva en el asta posterior.

La SGP se proyecta, en primer lugar, hacia el bulbo raquídeo rostroventral (BRRV) y, a continuación, a través del funículo dorsolateral de la médula espinal hacia el asta posterior. Dos importantes neurotransmisores en esta vía son la 5-hidroxitriptamina (5-HT; serotonina) y las encefalinas, que actúan, de forma directa o a través de las interneuronas, inhibiendo la descarga de las neuronas espinotalámicas (v. fig. 42.4).

La vía inhibidora descendente es, probablemente, un importante lugar de acción de los analgésicos opioides. La SGP y la sustancia gelatinosas (SG) son particularmente ricas en neuronas que contienen encefalinas, y los antagonistas de los opioides, como la naloxona (v. más adelante), pueden impedir la analgesia inducida eléctricamente, lo que indica que los péptidos opioides endógenos pueden funcionar como transmisores en este sistema. La función fisiológica de los péptidos opioides en la regulación de la transmisión del dolor ha venido siendo objeto de controversia, sobre todo porque, en condiciones normales, la naloxona ejerce un efecto relativamente limitado sobre el umbral de dolor. No obstante, en presencia de una enfermedad y del consiguiente estrés, la naloxona induce hiperalgesia, lo que implica que el sistema opioide está activo.

El GABA (v. capítulo 38) se encuentra en las interneuronas del asta dorsal. La activación de estas interneuronas libera GABA, que inhibe la liberación de transmisores en las terminaciones aferentes primarias.

Hay también una vía noradrenérgica que procede del *locus coeruleus* (LC; v. capítulo 39) y que presenta un efecto inhibidor similar sobre la transmisión en el asta posterior. Sorprenden-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

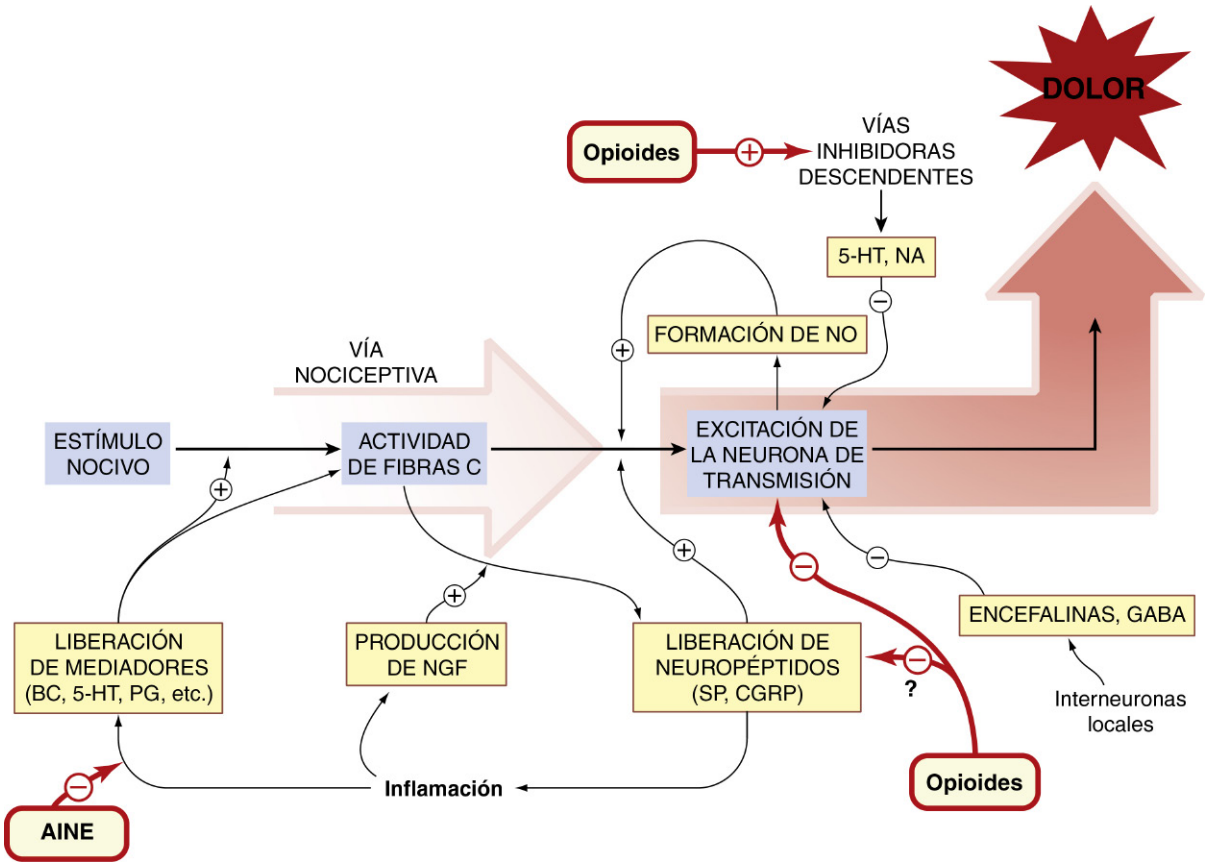


Fig. 42.3 Resumen de los mecanismos moduladores de la vía nociceptiva. AINE, antiinflamatorios no esteroideos; BC, bradicinina; CGRP, péptido relacionado con el gen de la calcitonina; GABA, ácido γ-aminobutírico; 5-HT, 5-hidroxitriptamina; NA, noradrenalina; NGF, factor de crecimiento nervioso; NO, óxido nítrico; PG, prostaglandinas; SP, sustancia P.

Modulación de la transmisión del dolor

- Las vías descendentes del mesencéfalo y el tronco del encéfalo ejercen un intenso efecto inhibidor sobre la transmisión en el asta posterior. La estimulación eléctrica del área gris periacueductal del mesencéfalo produce analgesia a través de este mecanismo.
- En la inhibición descendente intervienen sobre todo los péptidos opioides endógenos, la 5-hidroxitriptamina (serotonina), la noradrenalina y la adenosina. La analgesia asociada a los opioides se debe en parte a la activación de estas vías descendentes, en parte a la inhibición de la transmisión en el asta posterior y en parte a la inhibición de la excitación de las terminaciones nerviosas sensitivas en la periferia.
- La actividad repetitiva de las fibras C facilita la transmisión en el asta posterior *(wind up)* mediante mecanismos en los que interviene la activación de los receptores de NMDA y de la sustancia P.

temente, los opioides inhiben esta vía en vez de activarla. Es probable que el uso de antidepresivos tricíclicos para controlar el dolor dependa de la potenciación de dicha vía.

Se cree que las vías purinérgicas inhibidoras descendentes podrían liberar adenosina, que actuaría en los receptores A_1 de las neuronas del asta posterior produciendo analgesia.

DOLOR NEUROPÁTICO

Las enfermedades neurológicas que afectan a las vías sensitivas pueden producir un dolor crónico intenso –denominado *dolor neuropático*– que no guarda relación con ningún tipo de lesión tisular periférica. Este tipo de dolor se desarrolla en trastornos del sistema nervioso central (SNC), como el accidente cerebrovascular o la esclerosis múltiple, o en trastornos asociados a daño de los nervios periféricos, tales como las lesiones mecánicas, la neuropatía diabética o la infección por herpes zóster (herpes zona o culebrilla). Los mecanismos fisiopatológicos implicados en este tipo de dolor son poco conocidos, aunque se cree que la actividad espontánea de las neuronas sensitivas dañadas, por sobreexpresión o por redistribución de los canales de sodio controlados por el voltaje, puede ser un factor relacionado con dichos mecanismos. Además, se produce una sensibilización central. El sistema nervioso simpático también desempeña una función significativa en el proceso, ya que las neuronas sensitivas dañadas pueden expresar receptores α-adrenérgicos y desarrollar sensibilidad a la noradrenalina que no poseen en condiciones normales. Así pues, los estímulos fisiológicos que originan respuestas simpáticas pueden producir dolor intenso, en un fenómeno que, desde el punto de vista clínico, se define como dolor mediado por el simpático. El dolor neuropático, que parece ser un componente significativo en diversos tipos de dolor clínico (entre ellos algunos comunes como la lumbalgia o el dolor de carácter canceroso, así como el dolor por amputación), responde mal a los analgésicos convencionales, aunque en ocasiones se alivia con determinados antidepresivos y antiepilépticos (v. más

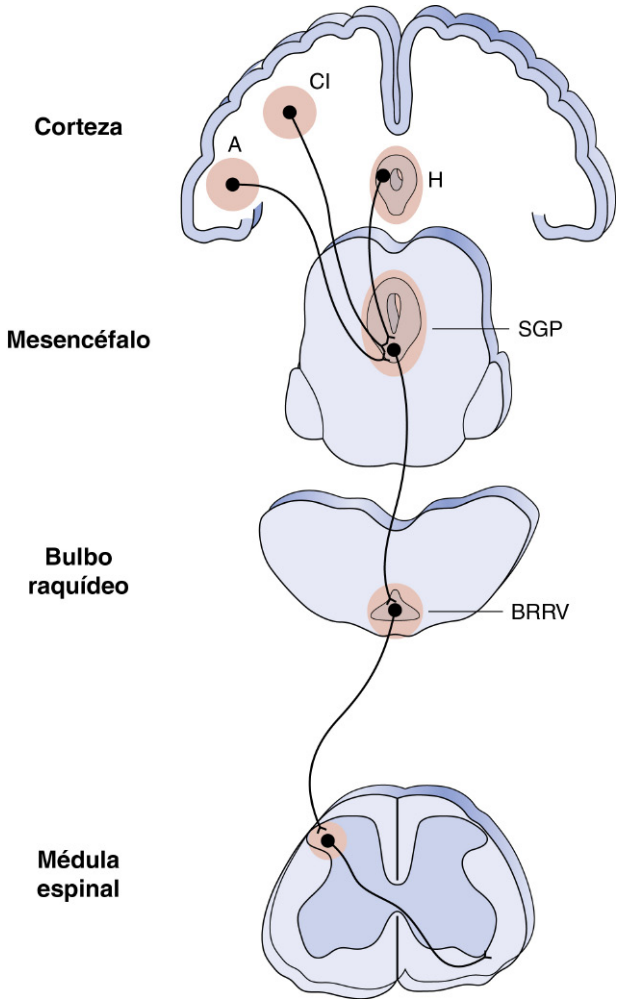


Fig. 42.4 Sistema descendente de control del dolor y lugares de acción de los opioides en el alivio del dolor. Los opioides inducen analgesia cuando son administrados por microinyección en la corteza insular (CI), la amígdala (A), el hipotálamo (H), la sustancia gris periacueductal (SGP) y el bulbo raquídeo rostroventral (BRRV), así como en el asta posterior de la médula espinal. La SGP recibe estímulos de los centros superiores y es el principal centro de salida de estímulos del sistema límbico. Se proyecta hacia el BRRV. Desde el BRRV, las fibras inhibidoras descendentes, algunas de las cuales contienen 5-hidroxitriptamina, se proyectan hacia el asta posterior de la médula espinal. Las áreas rosadas sombreadas indican las regiones que expresan receptores opioides μ. Las vías mostradas en la ilustración están considerablemente simplificadas. *(Adaptado de Fields H 2001 Prog Brain Res 122, 245-253. Para obtener información más detallada sobre las vías de modulación del dolor descendentes, véase Fields, 2004.)*

adelante). Algunas posibles nuevas dianas farmacológicas se analizan al final del presente capítulo.

TRANSMISIÓN DE SEÑALES QUÍMICAS EN LA VÍA NOCICEPTIVA

QUIMIOSENSIBILIDAD DE LAS TERMINACIONES NERVIOSAS NOCICEPTIVAS

En la mayoría de los casos, la estimulación de las terminaciones nociceptivas en la periferia es de origen químico. Los estímulos mecánicos o térmicos excesivos pueden, obviamente, producir dolor agudo, pero la persistencia de dicho dolor después de cesar el estímulo, o el dolor resultante de alteraciones inflamatorias o isquémicas en los tejidos, suele ser reflejo de un entorno químico alterado en las vías aferentes del dolor. Los actuales conocimientos a este respecto se resumen en la figura 42.5.

Canales TRP: sensación térmica y dolor

La familia de los canales TRP *(transient receptor potential)* comprende 27 (o más) canales iónicos relacionados estructuralmente, que intervienen en una amplia diversidad de funciones fisiológicas (v. Flockerzi y Nilius, 2007). En esta familia existe un grupo de canales presentes en las neuronas sensitivas que son activados tanto por estímulos térmicos, dentro de un amplio rango de temperaturas, como por agentes químicos (tabla 42.1). En lo que respecta al dolor, los canales más importantes son el TRPV1, el TRPM8 y el TRPA1.

▼La **capsaicina,** sustancia que aporta su sabor picante a las guindillas, excita de forma selectiva las terminaciones nerviosas nociceptivas, causando un intenso dolor cuando es inyectada en la piel o aplicada a estructuras sensoriales como la córnea.[2] Este efecto se produce por activación del canal TRPV1.[3] Agonistas como la capsaicina abren el canal, permeable a Na^+, Ca^{2+} y otros cationes, induciendo despolarización e inicio de los potenciales de acción. El importante flujo de entrada de Ca^{2+} en las terminaciones nerviosas periféricas también da lugar a liberación de péptidos (principalmente sustancia P y CGRP), lo que determina respuestas intensas de naturaleza variada, incluida la vascular. El flujo de entrada de Ca^{2+} puede ser suficiente para producir degeneración de las terminaciones nerviosas, para cuya recuperación se necesitan días o semanas. Las pruebas realizadas para utilizar capsaicina tópica en el alivio del dolor generado por alteraciones cutáneas han tenido cierto éxito, si bien el fuerte efecto irritante inicial constituye un gran inconveniente. La capsaicina aplicada en la vejiga urinaria causa degeneración de las terminaciones nerviosas aferentes primarias y se ha empleado en el tratamiento de la incontinencia urinaria asociada a hiperreactividad vesical en casos de accidente cerebrovascular o lesión medular. Las fibras C aferentes de la vejiga desarrollan una función refleja local, que favorece el vaciamiento cuando la vejiga está distendida, viéndose dicho reflejo exagerado cuando se pierde el control central.

El TRPV1 no solamente responde a los agonistas similares a la capsaicina, sino también a otros estímulos (v. tabla 42.1) como la elevación de la temperatura hasta valores próximos a los 42 °C (el umbral de dolor) y la concentración de protones en el rango micromolar (con pH de 5,5 o inferior), que también provocan dolor. Así pues, el receptor presenta unas inusuales características «polimodales» y se cree que desempeña un papel destacado en la nocicepción. Como muchos otros receptores ionótropos, el TRPV1 es modulado por fosforilación y varias de las sustancias generadoras de dolor que actúan a través de receptores acoplados a proteínas G (p. ej., bradicinina) funcionan sensibilizando el TRPV1. Una investigación sobre ligandos endógenos para el TRPV1 puso de manifiesto, sorprendentemente, que la **anandamida** (un mediador lipídico previamente identificado como agonista en los receptores cannabinoides; v. capítulo 19) también es agonista del TRPV1, aunque con menor potencia que la capsaicina. Se ha observado que ratones transgénicos defectivos para el TRPV1 muestran una reducción de la respuesta a estímulos nocivos de calor y no presentan hiperalgesia térmica en respuesta a la inflamación. Este último dato resulta interesante, ya que se sabe que la expresión del TRPV1 se ve incrementada por la inflamación, por lo que ello podría ser un mecanismo esencial de la generación de hiperalgesia. Varias empresas farmacéuticas han estado desarrollando agonistas para que actúen como desensibilizadores y antagonistas del TRPV1 que sirvieran de analgésicos. Sin embargo, se encontró que los agonistas del TRPV1 provocaban hipotermia, asociada a la activación de neuronas hipotalámicas termosensibles, mientras que los antagonistas del TRPV1 inducían hipertermia, lo que resulta compatible con la implicación del TRPV1 en el control de la temperatura corporal además de la nocicepción.

El TRPM8 y el TRPA1 responden al frío más que al calor (v. tabla 42.1). El TRPM8 es importante en la hipersensibilidad al frío, fenómeno frecuente en el dolor neuropático. El TRPA1 se activa en ciertas situaciones experimentales por temperaturas frías nocivas, calcio, sustancias

[2]Todo el que se ha frotado los ojos tras haber cortado pimientos picantes conoce este dolor.
[3]El receptor fue originalmente conocido como receptor vainilloide, debido a que numerosos compuestos similares a la capsaicina se basaban en la estructura del ácido vainíllico.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

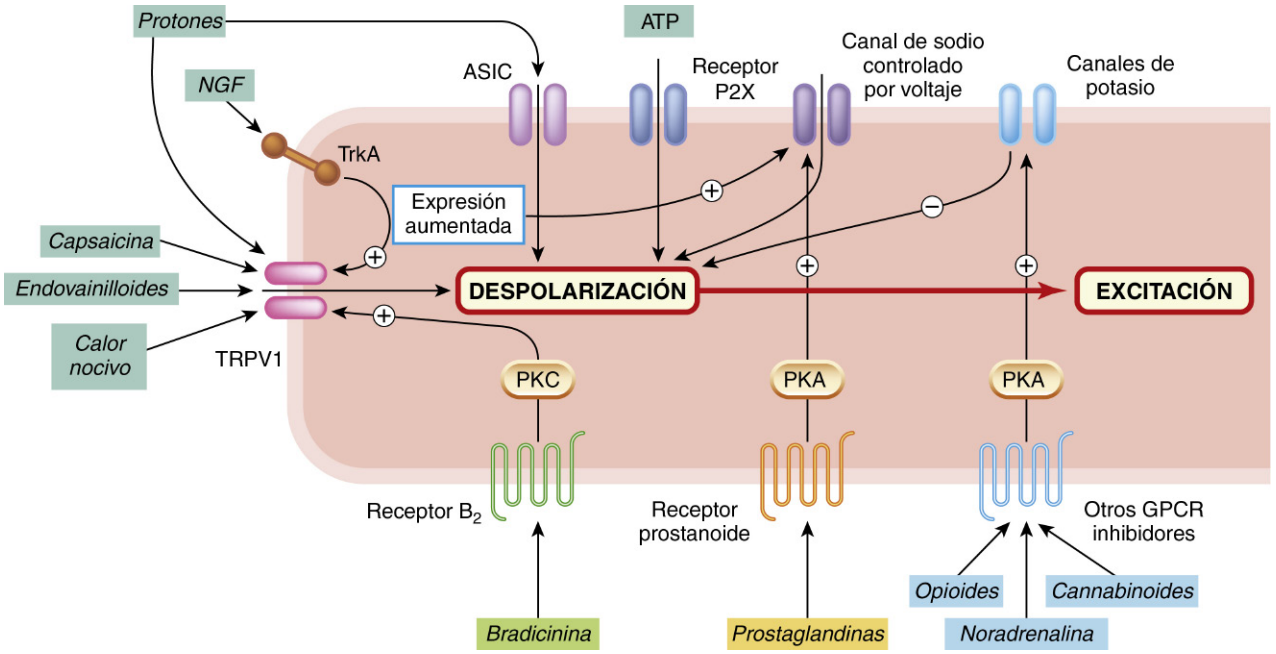


Fig. 42.5 Canales, receptores y mecanismos de transmisión de las terminaciones aferentes nociceptivas. Solo se muestran los canales y receptores más importantes. Los canales controlados por ligandos comprenden los canales iónicos sensibles al ácido (ASIC), los sensibles al ATP (receptores P2X) y los sensibles a la capsaicina (TRPV1), que también son sensibles a los protones y la temperatura. Se muestran varios receptores acoplados a proteínas G (GPCR), facilitadores e inhibidores, que regulan la función de los canales mediante varios sistemas de segundos mensajeros. Los factores de crecimiento tales como el factor de crecimiento nervioso (NGF) actúan por medio de receptores unidos a cinasas (TrkA), controlando la función de canales iónicos y la expresión génica. PKA, proteína cinasa A; PKC, proteína cinasa C; receptor B_2, receptor de bradicinina tipo 2.

Tabla 42.1 Canales TRP termosensibles expresados en las neuronas sensitivas

Tipo de canal	TRPA1	TRPM8	TRPV4	TRPV3	TRPV1	TRPV2
Temperatura de activación (°C)	<17	8-28	>27	>33	>42	>52
Activadores	Icilina Aceite de gaulteria Aceite de mostaza	Mentol Icilina Eucaliptol Geraniol	4αPDD	Alcanfor Mentol Eugenol	Capsaicina Protones Anandamida Alcanfor Resiniferatoxina Eugenol	Δ^9-THC

4αPDD, 4α-forbol 12,13 didecanoato; Δ^9-THC, Δ^9-tetrahidrocannabinol.

productoras de dolor y mediadores inflamatorios; por tanto, también se consideraría un sensor polimodal. Podría ser importante para la acción analgésica del paracetamol (v. más adelante).

Cininas

Cuando se aplican a las terminaciones nerviosas sensitivas, la *bradicinina* y la *calidina* (v. capítulo 18) provocan un dolor intenso. Estos dos péptidos, relacionados entre sí, se producen en situaciones de lesión tisular mediante la escisión proteolítica de las cininas activas a partir de una proteína precursora existente en el plasma. La bradicinina actúa en parte liberando prostaglandinas y que refuerzan de modo notable la acción directa de la bradicinina sobre las terminaciones nerviosas (fig. 42.6). La bradicinina actúa sobre los receptores B_2 (v. capítulo 18) en las neuronas nociceptivas. Los receptores B_2 están acoplados a la activación de una isoforma específica de la proteína cinasa C (PKCε) que fosforila el TRPV1 y facilita la apertura del canal de TRPV1.

▼Tras la eliminación de un residuo de arginina terminal, la bradicinina se convierte en los tejidos en *des-Arg9 bradicinina,* que actúa selectivamente sobre los receptores B_1. En condiciones normales, los receptores B_1 se expresan muy poco, aunque esta expresión se ve fuertemente regulada al alza en tejidos inflamados. Los animales transgénicos defectivos de ambos tipos de receptores muestran una reducción de la hiperalgesia inflamatoria. Se conocen antagonistas competitivos específicos de los receptores B_1 y B_2, entre los que se cuentan péptidos como el antagonista de los receptores B_2 **icatibant** (capítulo 18) y otros no peptídicos. Estos presentan propiedades analgésicas y antiinflamatorias, pero todavía no se han desarrollado para uso clínico.

Prostaglandinas

Las prostaglandinas no causan dolor por sí mismas, pero potencian de modo considerable el efecto generador de dolor de otras sustancias como la 5-hidroxitriptamina o la bradicinina (v. fig. 42.6). Las prostaglandinas de las series E y F se liberan en la inflamación (capítulo 17) y también durante la isquemia tisular. Los antagonistas de los receptores EP_1 disminuyen la

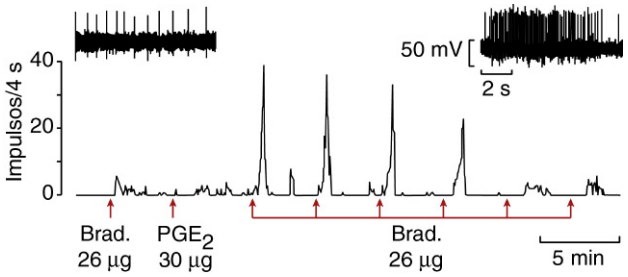


Fig. 42.6 Respuesta a bradicinina (Brad.) y prostaglandina de una neurona aferente nociceptiva. Los registros se hicieron a partir de una fibra aferente nociceptiva que inervaba un músculo, y los fármacos se inyectaron por vía arterial. Trazados superiores: registros de una sola fibra que muestran las descargas causadas por la bradicinina sola (izquierda) y por la bradicinina tras la inyección de prostaglandina (derecha). Trazado inferior: registro de la frecuencia de descargas de una sola fibra en el que se muestra una potenciación de larga duración de la respuesta a la bradicinina tras la inyección de prostaglandina E_2 (PGE_2). Por sí misma, la prostaglandina no produjo descargas. *(Tomado de Mense S 1981 Brain Res 225, 95.)*

hiperalgesia inflamatoria en modelos animales. Las prostaglandinas sensibilizan las terminaciones nerviosas para la acción de otros agentes, en parte por inhibición de canales de potasio y en parte por facilitación –a través de reacciones de fosforilación mediadas por segundos mensajeros (v. capítulo 3)– de la apertura de canales catiónicos activados por las sustancias nocivas. Es interesante reseñar que la propia bradicinina induce liberación de prostaglandinas y, en consecuencia, ejerce un poderoso efecto de «autosensibilización» sobre las vías aferentes nociceptivas. Otros eicosanoides, como la prostaciclina, los leucotrienos y los derivados inestables del ácido hidroxieicosatetranoico (HETE) (capítulo 17), también pueden ser importantes en este ámbito. Los efectos analgésicos de los AINE (capítulo 26) se deben a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas.

Otros mediadores periféricos

Las células lesionadas o isquémicas o los tejidos inflamados liberan diversos metabolitos y sustancias, incluidos el ATP, los protones (producidos por el ácido láctico), la 5-HT la histamina y el K^+, muchos de los cuales afectan a las terminaciones nerviosas nociceptivas.

El ATP excita las terminaciones nerviosas nociceptivas actuando sobre los receptores $P2X_3$ homoméricos o los receptores $P2X_2/P2X_3$ heteroméricos (v. capítulo 16), ambos canales iónicos controlados por ligandos que son expresados selectivamente por estas neuronas. La regulación a la baja de los receptores $P2X_3$, mediante ADN antisentido, reduce el dolor inflamatorio.[4] Los antagonistas de este receptor son analgésicos en modelos animales y pueden ser desarrollados para su aplicación clínica. Es posible que también sean eficaces en el tratamiento de la tos. Otros receptores P2X ($P2X_4$ y $P2X_7$) se expresan en la microglía de la médula espinal. La activación da lugar a la liberación de citocinas y quimiocinas que posteriormente actúan sobre las neuronas vecinas para promover la hipersensibilidad. El ATP y otros mediadores de tipo purínico como la adenosina desempeñan funciones en el asta posterior, y otros tipos de receptores purinérgicos podrían plantearse como futuras dianas de fármacos analgésicos. En la periferia, la adenosina ejerce un efecto doble: sobre los receptores A_1 causa analgesia, pero en los A_2 provoca lo contrario.

Un pH bajo excita las neuronas aferentes nociceptivas, en parte por medio de la apertura de los canales catiónicos activados por protones (canales iónicos sensibles al ácido) y en parte por medio de la facilitación de los TRPV1 (v. anteriormente).

La 5-hidroxitriptamina induce la excitación, aunque los estudios con antagonistas indican que, en el mejor de los casos, su función es de orden menor. La histamina también es activa, pero produce picor más que verdadero dolor. Se sabe que ambas sustancias se liberan localmente en los focos de inflamación (v. capítulos 15 y 17).

En resumen, las terminaciones del dolor pueden ser activadas o sensibilizadas por acción de una amplia gama de mediadores endógenos cuyos receptores se ven a menudo regulados al alza o a la baja cuando existen alteraciones fisiopatológicas.

[4]Por el contrario, los ratones defectivos para $P2X_3$ son bastante normales en este aspecto, posiblemente porque existen otros mecanismos.

Mecanismos del dolor y la nocicepción

- La nocicepción es el mecanismo por el que los estímulos periféricos nocivos se transmiten al sistema nervioso central. El dolor es una experiencia subjetiva que no siempre se asocia a la nocicepción.
- Los nociceptores polimodales (NPM) son el tipo más importante de neuronas sensitivas periféricas responsables de los estímulos nocivos. La mayoría son fibras C amielínicas con terminaciones que responden a los estímulos térmicos, mecánicos y químicos.
- Los estímulos químicos que actúan sobre los NPM para producir dolor comprenden la bradicinina, los protones, el ATP y los vainilloides (p. ej., **capsaicina**). Las prostaglandinas sensibilizan a los NPM, lo que explica el efecto analgésico de fármacos tales como el **ácido acetilsalicílico,** sobre todo en presencia de inflamación.
- El receptor TRPV1 responde al calor nocivo y a los agonistas similares a la **capsaicina.** El mediador lipídico **anandamida** es un agonista de los receptores TRPV1, además de un agonista endógeno del receptor de cannabinoides.
- Las fibras nociceptivas terminan en las capas superficiales del asta posterior, donde forman conexiones sinápticas con las neuronas transmisoras que se proyectan al tálamo.
- Las neuronas NPM liberan glutamato (transmisor rápido) y varios péptidos que actúan como transmisores lentos. Los péptidos también se liberan en la periferia y contribuyen a la inflamación neurógena.
- El dolor neuropático, asociado más a lesiones de las neuronas de la vía nociceptiva que a un estímulo periférico excesivo, suele ser un componente de los estados de dolor crónico y a menudo no responde bien a los analgésicos opioides.

ANALGÉSICOS

FÁRMACOS OPIOIDES

El opio es un extracto obtenido de la adormidera, planta de la especie *Papaver somniferum,* que contiene **morfina** y otros alcaloides afines. Se ha utilizado con motivaciones sociales y medicinales durante miles de años como inductor de euforia, analgesia y sueño, así como para prevenir la diarrea. Fue introducido en Gran Bretaña a finales del siglo XVII, siendo entonces administrado habitualmente por vía oral en forma de «tintura de láudano», la adicción a la cual gozó de cierta forma de reconocimiento social a lo largo de los 200 años siguientes. La situación cambiaría tras la invención de la aguja y la jeringa hipodérmica a mediados del siglo XIX, con lo que la dependencia de los opioides comenzaría a adquirir connotaciones más negativas (v. capítulo 49).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

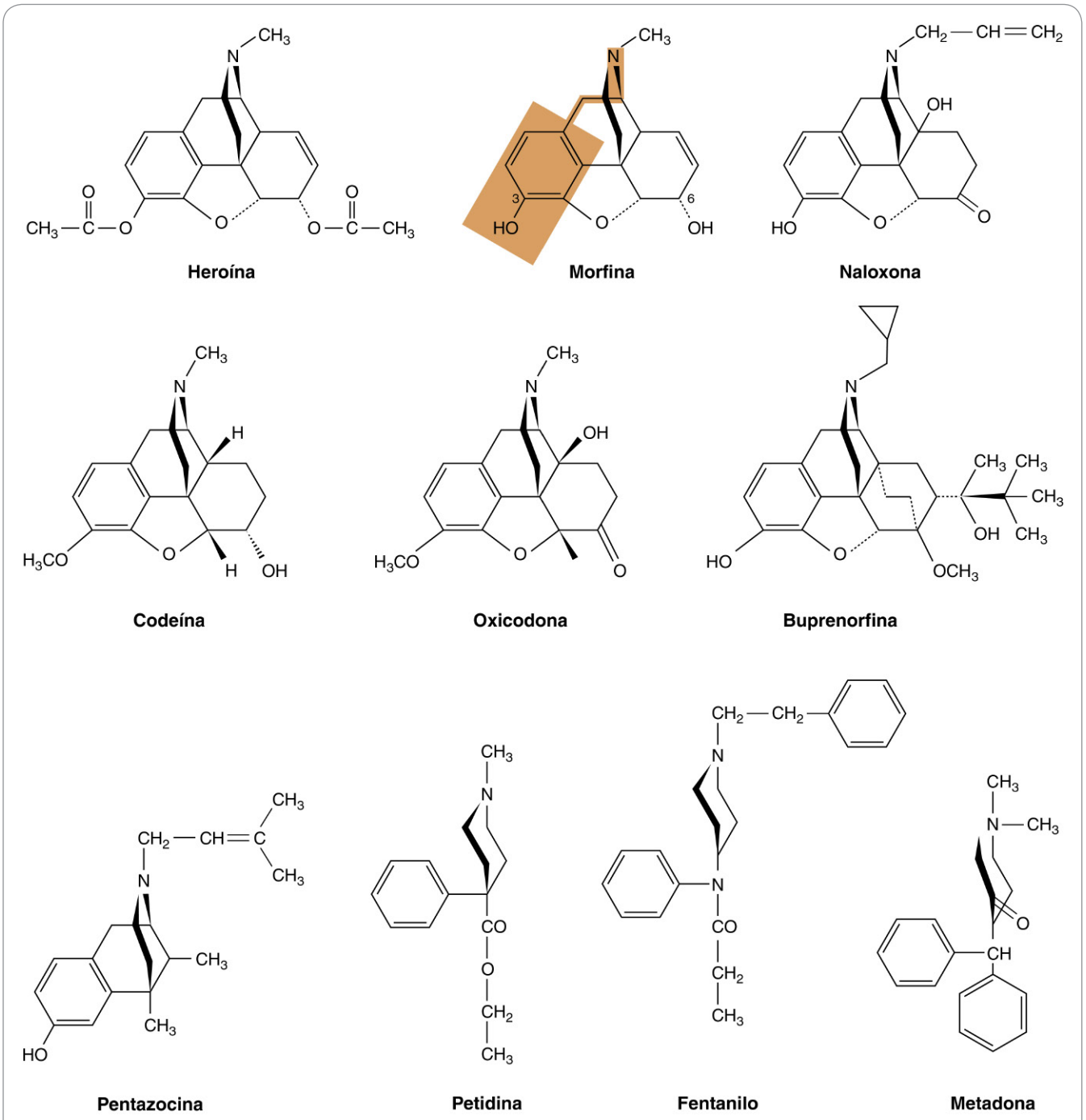


Fig. 42.7 Estructuras de algunos analgésicos opioides. El área con fondo de color indica la parte de la molécula de morfina que es estructuralmente similar a la tirosina, el aminoácido N-terminal en las endorfinas. Se indican los átomos de carbono 3 y 6 en la estructura de la morfina. La diamorfina (heroína) es la 3,6-diacetilmorfina y la morfina es metabolizada por adición de una fracción de glucurónido en las posiciones 3 o 6.

Corbett et al. (2006) revisaron la historia de la investigación sobre los opioides.

ASPECTOS QUÍMICOS

La estructura de la morfina (fig. 42.7) fue establecida en 1902 y, desde entonces, se han estudiado numerosos compuestos semisintéticos (producidos por modificación química de la morfina) y completamente sintéticos. La figura 42.7 muestra los miembros importantes de cada clase química, con sus estructuras químicas dibujadas de tal modo que destacan las similitudes con la morfina.

La morfina es un derivado del fenantreno con dos anillos planares y dos estructuras anulares alifáticas, que ocupan un plano situado aproximadamente en ángulo recto con respecto al resto de la molécula (v. fig. 42.7). Las partes más importantes de la molécula en lo que respecta a la actividad opioide son los grupos hidroxilo libres en el anillo bencénico, unidos por dos átomos de carbono a un átomo de nitrógeno. Se han obtenido variaciones de la molécula de morfina producidas por sustitución en uno o ambos hidroxilos (p. ej., **diamorfina**[5] o 3,6-diacetilmorfina, **codeína** 3-metoximorfina y **oxicodona**). La **petidina** y el **fentanilo** se alejan más de la estructura básica de la morfina. La petidina se investigó inicialmente como un nuevo antimuscarínico, pero se descubrió que poseía

[5]Aunque «diamorfina» es la denominación común internacional recomendada, este fármaco es más conocido como heroína.

Analgésicos opioides

- Terminología:
  - *Opioide:* cualquier sustancia endógena o sintética que produce efectos **morfínicos** que son bloqueados por antagonistas como la **naloxona.**
  - *Opiáceo:* compuestos como la **morfina** o la **codeína** que se obtienen de la amapola del opio o adormidera.
  - *Analgésico narcótico:* término anticuado para hacer referencia a los opioides; el término *narcótico* alude a su capacidad para inducir sueño. Desafortunadamente, el concepto de narcótico ha pasado de manera inapropiada a designar a las drogas en general (v. capítulo 49).
- Los agonistas morfínicos más importantes son la **diamorfina,** la **oxicodona** y la **codeína.**
- Los grupos más importantes de análogos sintéticos son las fenilpiperidinas (p. ej., **petidina** y **fentanilo**), los fármacos similares a la **metadona,** los benzomorfanos (p. ej., **pentazocina**) y los derivados de la tebaína (p. ej., **buprenorfina**).
- Los analgésicos opioides pueden administrarse por vía oral, parenteral o intratecal.

actividad analgésica opioide. Aunque la estructura de la **metadona** no indica una relación química obvia con la morfina, se cree que asume una conformación similar en solución. La sustitución de un sustituyente voluminoso en el átomo de nitrógeno de la morfina incorpora actividad antagonista a la molécula (p. ej., **naloxona**).

RECEPTORES OPIOIDES

La posibilidad de que los opioides indujeran analgesia, junto con sus restantes efectos, interactuando con receptores específicos se planteó por primera vez en los años cincuenta, basándose en los estrictos requisitos estructurales y estereoquímicos que eran necesarios para el desarrollo de su actividad. No obstante, la noción de la existencia de receptores específicos solo fue aceptada tras el desarrollo de moléculas con actividad antagonista (p. ej., naloxona). Posteriormente, Martin et al. aportaron datos farmacológicos que demostraban la existencia de múltiples tipos de receptores opioides. Este grupo de investigadores propuso tres tipos diferenciados de receptores, denominados μ, κ y σ.[6] Más tarde, a principios de los años setenta, se utilizó la técnica de unión de radioligandos (v. capítulo 2) para demostrar la presencia de receptores μ en el cerebro.

¿Cuál es la razón por la que en el cerebro humano hay receptores específicos para la morfina, una sustancia presente en la adormidera del opio? Hughes y Kosterlitz argumentaron que debe haber una sustancia o sustancias endógenas en el cerebro que activan estos receptores.[7] En 1975, comunicaron el aislamiento y tipificación de los primeros ligandos endógenos, las *encefalinas.* En la actualidad, sabemos que las encefalinas son solo dos de los integrantes de una familia más extensa de péptidos opioides endógenos conocidos colectivamente como *endorfinas,* todos los cuales poseen un residuo de tirosina en su dominio N-terminal. La estructura química de la tirosina incluye un grupo amino separado de un anillo fenólico por dos átomos de carbono. Esta misma estructura (fenol-cadena de dos átomos de carbono-grupo amino) está también presente en la estructura de la morfina (v. fig. 42.7). Probablemente solo se deba al azar (buena o mala suerte según la perspectiva de cada uno) que la adormidera sintetice una molécula alcaloide semirrígida, la morfina, parte de la cual se parece estructuralmente al residuo de tirosina de los péptidos opioides endógenos.

Tras el descubrimiento de las encefalinas, los estudios farmacológicos y de unión a ligandos pusieron de manifiesto otro receptor, δ, y se clonaron los tres receptores conocidos (μ, δ y κ). Posteriormente, otro receptor opioide (ORL_1), con un mayor grado de homología de su secuencia de aminoácidos (>60%) con respecto a los receptores μ, δ y κ, fue identificado mediante técnicas de clonación, aunque el antagonista naloxona no se une a este nuevo receptor. La terminología utilizada para los receptores opioides ha sido sometida en los últimos años a diversas revisiones. En el presente capítulo emplearemos la terminología clásica. Los cuatro receptores opioides, μ, δ, κ y ORL_1 son, todos ellos, receptores acoplados a proteínas G (v. capítulo 3).[8] Los principales efectos funcionales derivados de su activación se resumen en la tabla 42.2 y la interacción de diversos péptidos opioides endógenos con los distintos tipos de receptores se resume en la tabla 42.3. También se muestran algunos fármacos que se emplean como herramientas experimentales para distinguir los diferentes tipos de receptores.

El desarrollo de cepas de ratones transgénicos que carecen de cada uno de los tres tipos principales de receptores opioides ha permitido determinar que los efectos farmacológicos más significativos de la morfina, incluida la sedación, son mediados por el receptor μ.

Los cuatro receptores de opioides parecen formar complejos homoméricos, así como heteroméricos. De hecho, los receptores de opioides son bastante promiscuos y pueden formar heterómeros con receptores de otros tipos. Se ha demostrado que la heteromerización entre receptores de opioides les confiere características farmacológicas distintas de las observadas con los receptores monoméricos, y podría explicar algunos de los subtipos propuestos para cada receptor. Otro grado de complejidad quizás sea reflejo del «sesgo» (v. capítulo 3), por el que los diferentes ligandos que actúan sobre el mismo receptor de opioides provocan respuestas celulares distintas y un tráfico de receptores diferenciado (v. Kelly, 2013).

AGONISTAS Y ANTAGONISTAS

Los opioides no solo varían en cuanto a su especificidad de receptores sino también en su eficacia en los diferentes tipos de receptor. Así, algunos fármacos actúan como agonistas o como agonistas parciales en un tipo de receptor y como antagonistas o agonistas parciales en otro, lo que determina un cuadro farmacológico muy complejo.

La **morfina** es, en realidad, un agonista parcial de los receptores opioides μ. Ello puede sorprender a algunos médicos, ya

[6]El «receptor» σ ya no es considerado un receptor opioide. Se postuló para explicar los efectos disfóricos (ansiedad, alucinaciones, malos sueños, etc.) producidos por ciertos opioides. Actualmente, está aceptado que estos efectos son consecuencia del bloqueo del poro del canal del receptor de NMDA, un efecto también producido por fármacos como la ketamina (v. capítulo 41). El término receptor σ también se ha empleado para designar otros sitios diferentes a los receptores de NMDA, habiéndose propuesto una subdivisión en subtipos σ_1 y σ_2. Estas proteínas pueden ser nuevas dianas farmacológicas para los trastornos psiquiátricos.

[7]En la actualidad, puede parecer evidente que, si hay un receptor, es probable que también haya ya un ligando endógeno para dicho receptor, aunque fue la investigación y posterior descubrimiento de las encefalinas lo que dio crédito a esta hipótesis. Sin embargo, hay excepciones a esta regla. Por ejemplo, aunque hasta la fecha se han propuesto varios ligandos endógenos para el «receptor» de benzodiacepinas o para su sitio de unión en el receptor de $GABA_A$, no se han obtenido resultados de aceptación general (v. capítulo 44).

[8]Los receptores opioides son poco comunes entre los receptores acoplados a proteínas G. Esto se debe, en primer lugar, al hecho de que hay numerosos (20 o más) péptidos opioides, aunque solo cuatro receptores. Por el contrario, la 5-hidroxitriptamina (5-HT), por ejemplo, es un mediador único que interactúa con varios (unos 14) receptores, lo que suele ser la pauta más habitual. En segundo lugar, los cuatro receptores se acoplan a los mismos tipos de proteína G (G_i/G_o) y, por consiguiente, activan un mismo espectro de mecanismos efectores celulares. En cambio, otras familias de receptores (p. ej., los receptores muscarínicos) se acoplan a distintos tipos de proteínas G y, en consecuencia, dan lugar a diversas respuestas celulares (v. capítulo 13).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 42.2 Efectos funcionales asociados a los principales tipos de receptores opioides

Receptor (terminología clásica)	μ	δ	κ	ORL_1
Receptor (nueva terminología recomendada)	**MOPr**	**DOPr**	**KOPr**	**NOPr**
Analgesia				
Supraespinal	+++	¿–?	–	Antiopioide[a]
Espinal	++	++	+	++
Periférica	++	–	++	–
Depresión respiratoria	+++	++	–	–
Constricción pupilar	++	–	+	–
Motilidad gastrointestinal reducida	++	++	+	–
Euforia	+++	–	–	–
Disforia y alucinaciones	–	–	+++	–
Sedación	++	–	++	–
Catatonia	–	–	–	++
Dependencia física	+++	–	–	–

[a]Originalmente se consideraba que los agonistas de los receptores ORL_1 producían nocicepción o hiperalgesia, aunque más tarde se demostró que revierten los efectos analgésicos de los agonistas de los receptores μ endógenos y exógenos.

Tabla 42.3 Péptidos opioides endógenos y fármacos selectivos de receptores

	μ	δ	κ	ORL_1
Péptidos endógenos				
β-endorfina	+++	+++	+	–
Leu-encefalina	(++)	+++	+	–
Met-encefalina	++	+++	+	–
Dinorfina	+	+	+++	–
Orfanina FQ/nociceptina[a]	–	–	–	+++
Herramientas farmacológicas de investigación				
AGONISTAS				
DAMGO[b]	+++	–	–	–
DPDPE[b]	–	++	–	–
Enadolina	–	–	+++	–
Ro64-6198	–	–	–	+++
ANTAGONISTAS				
CTOP[b]	+++	–	–	–
Naltrindol	–	+++	+	–
Nor-binaltorfimina	+	+	+++	–
SB 612111	–	–	–	+++

Nota: Los signos + representan actividad agonista; la actividad agonista parcial se reseña entre paréntesis; el signo – representa actividad débil o nula.
[a]El ligando endógeno del receptor ORL_1 aparece en la bibliografía tanto con la designación de orfanina FQ como con la de nociceptina.
[b]DAMGO, DPDPE y CTOP son péptidos sintéticos.

que se trata de un potente analgésico que, a dosis elevadas, llega a causar la muerte por depresión respiratoria grave. Sin embargo, cuando se considera la activación de receptores presenta una menor eficacia intrínseca que los agonistas puros (v. capítulo 2). Otros fármacos opioides, en especial la **codeína** y el **dextropropoxifeno,** son calificados en ocasiones de agonistas débiles, debido a que sus efectos máximos, tanto analgésicos como adversos, son menores que los de la morfina. La **buprenorfina** es un agonista parcial que se disocia lentamente de los receptores de opioides. Provoca menos depresión respiratoria que otros opioides. Es un fármaco muy potente capaz también de antagonizar el efecto de otros opioides gracias a su alta afinidad y baja eficacia. La **pentazocina** combina cierto grado de agonismo κ y antagonismo μ (o agonismo parcial débil). Los fármacos con actividad agonista κ tienden a causar disforia más que euforia. Los antagonistas como la **naloxona** y la **naltrexona** apenas tienen efectos cuando se administran de forma individual a personas sanas, pero empeoran el dolor crónico y bloquean los efectos de los opioides.

MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS OPIOIDES

Probablemente, los opioides han sido estudiados con mayor intensidad que ningún otro grupo de fármacos, en un intento de conocer sus potentes efectos en términos moleculares, celulares y fisiológicos, y de aprovechar tal conocimiento para desarrollar nuevos fármacos que presenten efectos analgésicos mejores que los de la morfina. En todo caso, la morfina, definida por Osler como «la medicina del propio Dios», continúa siendo el patrón con el que se compara cualquier nuevo analgésico.

Acciones celulares

Los cuatro tipos de receptores opioides pertenecen a la familia de los receptores acoplados a proteínas G_i/G_o. Así, los

Receptores opioides

- Los receptores μ son los responsables de la mayoría de los efectos analgésicos de los opioides y de algunos de sus efectos adversos (p. ej., depresión respiratoria, estreñimiento, euforia, sedación y dependencia).
- La activación de los receptores δ induce analgesia, aunque también puede ser proconvulsionante.
- Los receptores κ contribuyen a la analgesia espinal y pueden inducir sedación, disforia y alucinaciones. Algunos analgésicos son agonistas κ/antagonistas μ combinados.
- Los receptores de ORL_1 también son miembros de la familia de los receptores opioides. Su activación determina un efecto antiopioide (supraespinal), analgesia (espinal), inmovilidad y deterioro del aprendizaje.
- Los receptores σ no son verdaderos receptores opioides, sino que son el sitio de acción de determinados fármacos psicotomiméticos, aunque también se unen a algunos opioides.
- Todos los receptores opioides guardan relación con las proteínas G_i/G_o y abren canales del potasio (provocando hiperpolarización) e inhiben la apertura de canales de calcio (inhibiendo la liberación de transmisor). Además, inhiben la adenilato ciclasa y activan la vía de la MAP cinasa (ERK).
- Podría haber heterómeros funcionales formados por la combinación de distintos tipos de receptores opioides o con otros tipos de receptores acoplados a proteínas G, lo que contribuiría a una mayor diversidad farmacológica.

opioides ejercen potentes efectos sobre los canales iónicos de las membranas neuronales a través del acoplamiento directo de las proteínas G al canal. Los opioides facilitan la apertura de los canales de potasio (v. capítulo 4) e inhiben la apertura de canales de calcio controlados por el voltaje. Estos efectos de membrana reducen la excitabilidad neuronal (debido a que el aumento de la conductancia de K^+ induce hiperpolarización de la membrana haciendo que la probabilidad de activar potenciales de acción sea menor) y disminuyen la liberación de transmisores (por inhibición de la entrada de Ca^+). El efecto celular global es, por consiguiente, inhibitorio. No obstante, aumentan la actividad en algunas vías neuronales (v. fig. 42.4). Ello se produce mediante un proceso de *desinhibición* por medio del cual causan excitación de las neuronas de proyección por supresión de la actividad de las interneuronas inhibidoras, que inhiben tónicamente las neuronas de proyección (v. capítulo 37, fig. 37.2).

Bioquímicamente, los cuatro tipos de receptores inhiben la adenilato ciclasa y producen activación de la cinasa MAP (ERK) (v. capítulo 3). Es probable que estas respuestas celulares sean importantes en la mediación de los cambios adaptativos a largo plazo que tienen lugar como respuesta a la activación prolongada de receptores y que, para los agonistas de receptores μ, pueden relacionarse con el fenómeno de la dependencia física (v. capítulo 49).

En consecuencia, a escala celular, los cuatro tipos de receptores opioides median efectos muy similares. Sus heterogéneas distribuciones anatómicas en el SNC dan lugar a las diferentes respuestas funcionales registradas con los agonistas selectivos para cada tipo de receptor.

Sitios de acción de los opioides en la producción de analgesia

Los receptores opioides presentan una amplia distribución en el encéfalo y en la médula espinal. Los opioides son eficaces cuando se inyectan en dosis mínimas en diversos núcleos encefálicos específicos (como la corteza insular, la amígdala, el hipotálamo, la región SPG y el BRRV), así como en el asta posterior de la médula espinal (v. fig. 42.4). Existen datos que indican que la analgesia supraespinal con opioides implica la liberación de péptidos opioides endógenos, tanto en localizaciones supraespinales como espinales, y de que en la médula espinal existe también un componente de la analgesia derivado de la liberación de serotonina (5-HT) por parte de las fibras inhibidoras descendentes. La interrupción quirúrgica de la vía descendente del BRRV a la médula espinal reduce la analgesia inducida por morfina que ha sido administrada sistémicamente o microinyectada en localizaciones supraespinales, lo que implica que una combinación de los efectos en localizaciones supraespinales y espinales contribuye a la respuesta analgésica.

En la médula espinal, la morfina inhibe la transmisión de impulsos nociceptivos a través del asta posterior y suprime los reflejos nociceptivos, incluso en pacientes que presentan sección de la médula espinal. Puede actuar presinápticamente para inhibir la liberación de varios neurotransmisores por parte de las terminaciones aferentes del asta posterior, o postsinápticamente, para disminuir la excitabilidad de las neuronas del asta posterior.

También existen indicios (v. Sawynok, 2003) de que los opioides inhiben la descarga de las terminaciones aferentes nociceptivas en la periferia, particularmente en afecciones inflamatorias en las que la expresión de receptores opioides por parte de las neuronas sensitivas está incrementada. La inyección de morfina en la articulación de la rodilla, después de una intervención quirúrgica en ella, aporta una analgesia eficaz, lo que contraviene el arraigado principio de que la analgesia opioide es un fenómeno exclusivamente central.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

La morfina es el más característico de los numerosos analgésicos opioides, por lo que será tomada como compuesto de referencia.

Los efectos más importantes de este fármaco se registran sobre el SNC y el tubo digestivo, aunque se han descrito otros muchos de menor entidad en otros sistemas.

Efectos sobre el sistema nervioso central

Analgesia

La morfina es eficaz en la mayoría de los tipos de dolor agudo y crónico, si bien los opioides son, en general, menos eficaces en el dolor neuropático que en los dolores asociados a lesión tisular, inflamación o crecimiento tumoral.

Al ser, además, antinociceptiva, la morfina reduce el componente afectivo del dolor. Ello refleja su acción supraespinal, posiblemente en el sistema límbico, lo que es posible que se relacione con el efecto generador de euforia. Fármacos como la pentazocina comparten los efectos antinociceptivos de la morfina, pero tienen mucho menos efecto sobre la respuesta psicológica al dolor.

Hiperalgesia

Tanto en estudios en animales como en pacientes tratados con opioides para aliviar el dolor, la exposición prolongada a estos fármacos induce, paradójicamente, un estado de hiperalgesia en el que se registran sensibilización al dolor o alodinia (v. Lee et al., 2011). Ello puede manifestarse como una menor respuesta analgésica a una determinada dosis de opioide, aunque no debe confundirse con la tolerancia, que produce una disminución de la respuesta al fármaco, en buena parte debida a la desensibilización del receptor μ (v. más adelante) y que ocurre también con otras funciones inducidas por los opioides, además de en la analgesia. La hiperalgesia parece presentar componentes periféricos, espinales y supraespinales. En cuanto a las neuronas, los mecanismos que subyacen a este fenómeno aún no están claros, pero es posible que afecten a la activación de los receptores de NMDA y a la PKC. Además, la expresión del receptor $P2X_4$ en la microglía está regulada al alza, y provoca la liberación de BDNF, transmisión de señales de TrkB y regulación a la baja del cotransportador de K^+/Cl^- KCC2. En ratones cuyo BDNF ha sido eliminado de la microglía no se produce hiperalgesia ante la morfina, mientras que la antinocicepción y la tolerancia se mantienen intactas. El grado de hiperalgesia inducida por opioides puede reducirse con ketamina (antagonista del receptor de NMDA), propofol, agonistas de los receptores α_2-adrenérgicos e inhibidores de la COX-2. El cambio a otro opioide también puede reducir la hiperalgesia. A este respecto, la metadona resulta a veces una alternativa adecuada debido a que es un antagonista débil del receptor de NMDA.

Euforia

La morfina produce una fuerte sensación de placer y bienestar (v. también capítulo 49) que es un importante componente de su acción analgésica, puesto que la agitación y la ansiedad asociadas a enfermedades o lesiones dolorosas se ven reducidas. Cuando la morfina o la diamorfina (heroína) se administran por vía intravenosa, el resultado es un repentino «subidón» descrito en ocasiones como algo similar a un «orgasmo abdominal». La euforia producida por la morfina depende en buena medida de las circunstancias. En pacientes que presentan ansiedad es pronunciada, mientras que, en pacientes habituados al dolor crónico, induce analgesia, pero con una euforia escasa o nula. En tales circunstancias, algunos pacientes refieren inquietud en vez de euforia.

La euforia está mediada por los receptores μ, en tanto que la activación de los receptores κ produce disforia y alucinaciones (v. tabla 42.2). Así pues, los fármacos opioides varían en gran medida en lo que respecta a la euforia que generan; por ejemplo, no se produce de modo significativo con codeína o pentazocina. Hay indicios de que los antagonistas del receptor κ tienen propiedades antidepresivas que tal vez indiquen que en la depresión se puede producir una liberación de agonistas κ endógenos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Depresión respiratoria

La depresión respiratoria, que determina un aumento de la PCO_2, se manifiesta con dosis normales de morfina o compuestos afines aunque, en pacientes con dolor grave, el grado de depresión respiratoria generado puede ser menor de lo previsto. La depresión respiratoria está mediada por los receptores μ. El efecto depresor se asocia a disminución de la sensibilidad de los centros respiratorios a la PCO_2 arterial y a inhibición de la generación de ritmo respiratorio. Los cambios en la PCO_2 son detectados por neuronas quimiosensitivas en diversos núcleos del tronco del encéfalo y medulares. Así pues, el incremento del CO_2 arterial (hipercapnia) suele dar lugar a un aumento compensatorio del número de respiraciones por minuto (V_E). En algunas de las regiones quimiosensitivas, los opioides ejercen un efecto depresor de la respuesta hipercápnica, haciendo que el aumento de la V_E sea insuficiente para contrarrestar el incremento de CO_2. Los movimientos respiratorios se generan a partir de la actividad de un generador de ritmo (el *complejo pre-Bötzinger*) en la columna respiratoria ventral de la médula. Los receptores opioides μ se localizan en esta región y la inyección local de agonistas opioides hace disminuir la frecuencia respiratoria.

La depresión respiratoria inducida por opioides no va acompañada de depresión de los centros medulares que controlan la función cardiovascular (a diferencia de lo que sucede con los anestésicos generales y otros depresores del SNC). Ello implica que la depresión respiratoria producida por opioides es mucho mejor tolerada que una depresión debida, por ejemplo, a un barbitúrico. No obstante, la depresión respiratoria es un efecto adverso peligroso de estos fármacos y, a diferencia de la causada por los fármacos depresores generales del SNC, puede registrarse con dosis terapéuticas. Es la principal causa de muerte en casos de intoxicación aguda por opioides.

Depresión del reflejo de la tos

Sorprendentemente, la depresión de la tos (efecto antitusivo; v. capítulo 28) no guarda una correlación estrecha con el efecto analgésico y depresor de la respiración de los opioides, y su mecanismo no está claro respecto a los receptores implicados. En general, el incremento de las sustituciones del grupo hidroxilo fenólico de la morfina aumenta el efecto antitusivo en relación con la actividad analgésica. La **codeína** y la **folcodina** suprimen la tos en dosis subanalgésicas, pero inducen estreñimiento como efecto adverso.

▼El **dextrometorfano,** el dextroisómero del analgésico opioide **levorfanol,** no presenta afinidad por los receptores opioides y su efecto supresor de la tos no se antagoniza con naloxona. Es un antagonista no competitivo de los receptores de NMDA, lo que podría explicar por qué en dosis altas produce efectos sobre el SNC similares a los de la ketamina, y tiene presuntamente acciones sobre los receptores σ. Se cree que actúa en varios lugares del tronco del encéfalo y el bulbo raquídeo para suprimir la tos. Además de su acción antitusígena, el dextrometorfano es neuroprotector (v. capítulo 40) y presenta una acción analgésica en el dolor neuropático (v. más adelante).

Náuseas y vómitos

Las náuseas y vómitos están presentes en el 40% de los pacientes a los que se les administra morfina y no parece que este efecto sea separable de la acción analgésica en un amplio espectro de analgésicos opioides. El lugar de acción es el *área postrema* (zona gatillo quimiorreceptora), una región del bulbo raquídeo en la que estímulos químicos de diferentes tipos inician el vómito (v. capítulo 30).[9] Las náuseas y vómitos subsiguientes a la inyección de morfina suelen ser transitorios y desaparecen con la administración repetida aunque, en algunos individuos, persisten y pueden limitar el cumplimiento por parte del paciente.

[9]Un compuesto químicamente parecido, la apomorfina, es más emético que la morfina, debido a su acción agonista de la dopamina; pese a su nombre, no posee actividad sobre los receptores de opioides.

Constricción pupilar

La constricción pupilar o miosis se produce por estimulación del núcleo oculomotor y está mediada por los receptores μ y κ. La miosis es una importante característica diagnóstica en la intoxicación por opioides,[10] dado que la mayoría de las otras causas de coma y depresión respiratoria producen dilatación pupilar. En drogodependientes consumidores de opioides no se desarrolla tolerancia a la constricción pupilar, por lo que puede observarse en este tipo de consumidores de drogas, que pueden haber estado consumiendo opioides durante un tiempo prolongado.

Efectos sobre el tubo digestivo

Los opioides aumentan el tono y reducen la motilidad intestinal en diversas partes del sistema digestivo, lo que da lugar a estreñimiento, que puede ser intenso y muy problemático para el paciente.[11] El consiguiente retraso del vaciamiento gástrico hace que la absorción de otros fármacos se vea considerablemente retardada. La presión en las vías biliares aumenta como consecuencia de la contracción de la vesícula biliar y la constricción del esfínter biliar. El uso de opioides ha de evitarse en pacientes que padezcan cólico biliar causado por colelitiasis, ya que el dolor puede intensificarse en vez de aliviarse. El aumento de la presión intrabiliar produce en ocasiones un incremento transitorio de la concentración plasmática de amilasa y lipasa.

Probablemente, la acción de la morfina sobre el músculo liso visceral está mediada sobre todo a través de los plexos nerviosos intramurales, puesto que el aumento del tono se reduce o abole con la atropina. También está mediado parcialmente por una acción central, ya que la inyección intracerebroventricular de morfina inhibe los movimientos gastrointestinales de propulsión. El **bromuro de metilnaltrexona** (v. también capítulo 8) y el **alvimopán** son antagonistas de los opioides que no atraviesan la barrera hematoencefálica. Estos fármacos se han desarrollado para reducir los efectos adversos periféricos de los opioides, como el estreñimiento, sin que se registren disminuciones significativas de la analgesia o sin que se desencadene el síndrome de abstinencia en toxicómanos.

Otras acciones de los opioides

La morfina produce liberación de histamina por parte de los mastocitos, en una acción no relacionada con los receptores opioides. La petidina y el fentanilo no producen este efecto. En ocasiones, la liberación de histamina da lugar a efectos locales como urticaria y picor en el punto de inyección, o a efectos sistémicos como broncoconstricción o hipotensión. El efecto broncoconstrictor puede tener consecuencias graves en pacientes asmáticos, a los que no debe administrárseles morfina.

Con dosis elevadas de opioides se registran hipotensión y bradicardia como consecuencia de su acción sobre el bulbo raquídeo. Cuando se utilizan morfina o fármacos similares, la liberación de histamina contribuye a veces al desarrollo de hipotensión.

Los efectos sobre el músculo liso en localizaciones distintas a las digestivas o a los bronquios son leves, aunque a veces se registran espasmos en uréteres, vejiga y útero. Los opioides también ejercen efectos inmunodepresores complejos que pueden ser representativos de vínculos entre el sistema nervioso y la función inmunitaria. El significado farmacológico de tales efectos no se conoce aún con precisión, aunque existen indicios de que el consumo de drogas opioides a largo plazo deprime el sistema inmunitario humano y de que en drogadictos con sida el consumo de opioides tal vez agrave la inmunodeficiencia.

[10]La excepción es la petidina, que produce midriasis porque bloquea los receptores muscarínicos.

[11]En el tratamiento del dolor, el estreñimiento es considerado un efecto adverso indeseado. Sin embargo, opioides como la codeína o la morfina se pueden emplear para tratar la diarrea.

Acciones de la morfina

- Sus principales efectos farmacológicos son:
  - Analgesia.
  - Euforia y sedación.
  - Depresión respiratoria y supresión de la tos.
  - Náuseas y vómitos.
  - Miosis.
  - Disminución de la motilidad gastrointestinal con estreñimiento.
  - Liberación de histamina con prurito, broncoconstricción e hipotensión.
- Los efectos adversos más problemáticos son las náuseas y vómitos, el estreñimiento y la depresión respiratoria.
- La sobredosis aguda de **morfina** produce coma y depresión respiratoria.
- La **diamorfina** es inactiva en los receptores de opioides, pero se escinde rápidamente en el encéfalo, y da lugar a 6-acetilmorfina y **morfina.**
- La **codeína** también se convierte en **morfina,** pero más lentamente, por el metabolismo hepático.

TOLERANCIA Y DEPENDENCIA

La *tolerancia* a los diversos efectos de los opioides (es decir, el incremento de la dosis necesaria para producir un determinado efecto farmacológico) se desarrolla en pocos días durante la administración prolongada. Existe cierta controversia sobre si se desarrolla un grado significativo de tolerancia a los efectos analgésicos de la morfina, en especial en pacientes en cuidados paliativos con dolor intenso por cáncer (v. McQuay, 1999; Ballantyne y Mao, 2003). La rotación de fármacos (con cambio de un opioide a otro) se utiliza a menudo en clínica para evitar la pérdida de eficacia. Dado que es probable que la tolerancia dependa del porcentaje de ocupación de los receptores, el grado de tolerancia observado puede depender de la respuesta que es sometida a valoración, de la eficacia intrínseca del fármaco y de la dosis que se está administrando.

La *dependencia física* es un estado en el que la retirada del fármaco produce efectos fisiológicos adversos, es decir, lo que se conoce como síndrome de abstinencia.

La tolerancia y la dependencia se asocian a diferentes mecanismos celulares de adaptación (v. Williams et al., 2013; v. también capítulos 2 y 49). Estos fenómenos se registran, en buena medida, siempre que los opioides sean administrados durante más de unos pocos días. No deben, en cualquier caso, confundirse con la adicción (v. capítulo 49), en la que la dependencia física es mucho más pronunciada y la dependencia psicológica (deseo intenso de conseguir droga) es la principal fuerza que la impulsa.

Tolerancia

En experimentos realizados en animales, la tolerancia puede detectarse incluso con una única dosis de morfina. El fenómeno se hace extensivo a la mayor parte de los efectos farmacológicos de la morfina, incluidos analgesia, emesis, euforia y depresión respiratoria, mientras que afecta en mucha menor medida al estreñimiento y la miosis. Así, los adictos pueden recibir una dosis 50 veces superior a la dosis analgésica normal con una depresión respiratoria relativamente escasa, pero con estreñimiento y constricción pupilar significativos.

Los mecanismos celulares responsables de la tolerancia se analizan en el capítulo 2. El fenómeno se desarrolla, en parte, por desensibilización de los receptores opioides μ (es decir, en la diana farmacológica) y, en parte, como consecuencia de los cambios adaptativos a largo plazo en los contextos celular, sináptico y de sistema (v. Williams et al., 2013). La tolerancia es un fenómeno general relacionado con los ligandos del receptor opioide, con independencia de qué tipo de receptores actúen. Puede haber tolerancia cruzada entre fármacos que actúan en un mismo receptor, pero no entre opioides que actúen en receptores diferentes. En el contexto clínico, la dosis de opioide necesaria para conseguir un alivio eficaz del dolor puede aumentar por desarrollo de tolerancia, aunque ello no constituye un problema grave.

Dependencia física

La dependencia física se caracteriza por un síndrome de abstinencia bien definido. En animales de experimentación (p. ej., ratas), la retirada brusca de la morfina tras la administración repetida durante unos pocos días, o la administración de un antagonista como la naloxona, producen aumento de la irritabilidad, diarrea, pérdida de peso y diferentes patrones de conducta anómala, tales como sacudidas del cuerpo, retorcimientos, saltos y signos de agresividad. Estas reacciones disminuyen a los pocos días, si bien la irritabilidad y la agresividad anómalas persisten durante varias semanas. Los signos de dependencia física son mucho menos evidentes cuando el opioide se retira de forma gradual. En humanos, en ocasiones se registra síndrome de abstinencia cuando los opioides se retiran después de haber sido utilizados para aliviar el dolor durante días o semanas, con síntomas de intranquilidad, goteo nasal, diarrea, escalofríos y piloerección.[12]

Se han descrito numerosos cambios fisiológicos relacionados con el síndrome de abstinencia. Por ejemplo, la hiperexcitabilidad del reflejo espinal se registra en animales dependientes de la morfina y puede ser producida por administración intratecal o sistémica crónica de morfina. Las vías noradrenérgicas que emanan del LC (v. capítulo 39) también desempeñan un papel destacado en el síndrome de abstinencia; el agonista α_2-adrenérgico clonidina (capítulo 14) puede emplearse para aliviarlo. La velocidad de descarga de las neuronas del LC se reduce con los opioides y aumenta durante el síndrome de abstinencia. En modelos animales, y también en humanos, el síndrome de abstinencia disminuye administrando antagonistas de los receptores de NMDA (p. ej., ketamina).

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS

La tabla 42.4 resume las propiedades farmacocinéticas de los principales analgésicos opioides. La absorción de los congéneres de la morfina administrados por vía oral es variable. La de la morfina es lenta y errática, por lo que suele administrar por inyección intravenosa en el tratamiento del dolor agudo. No obstante, en el tratamiento del dolor crónico suele utilizarse la vía oral, para la que existen preparaciones de liberación lenta que aumentan la duración del efecto. También se utilizan con profusión las preparaciones de liberación lenta de oxicodona. La codeína se absorbe bien y, normalmente, se administra por vía oral. La mayoría de los fármacos morfínicos experimentan un considerable metabolismo de primer paso, por lo que su potencia es muy inferior por vía oral que cuando se inyectan.

La semivida plasmática de la mayor parte de los análogos de la morfina es de 3-6 h. El metabolismo hepático es el principal modo de inactivación, generalmente por conjugación con glucurónido. Dicha inactivación tiene lugar en los grupos 3- y 6-OH (v. fig. 42.7), constituyendo estos glucurónidos una fracción considerable del fármaco presente en la circulación sanguínea. El morfina-6-glucurónido es más activo como analgésico que la propia morfina y contribuye de manera sustancial al efecto farmacológico. Se ha planteado la posibilidad de que el morfina-3-glucurónido antagonice el efecto analgésico de la morfina, aunque la significación de los hallazgos experimentales relacionados con dicho planteamiento está aún poco clara, ya que el metabolito presenta una afinidad escasa o nula

[12]Produce piel de gallina, de ahí la expresión «pavo frío» utilizada para describir el efecto de retirada de morfina.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 42.4 Características de los principales analgésicos opioides

Fármaco	Aplicaciones	Vía de administración	Aspectos farmacocinéticos	Principales efectos adversos	Observaciones
Morfina	Muy utilizada en los dolores agudos y crónicos	Oral, incluida una forma de liberación mantenida Inyección[a] Intratecal	Semivida de 3-4 h Se convierte en un metabolito activo (morfina-6-glucurónido)	Sedación Depresión respiratoria Estreñimiento Náuseas y vómitos Prurito (liberación de histamina) Tolerancia y dependencia Euforia	La tolerancia y los efectos de la abstinencia no son frecuentes cuando se utiliza como analgésico
Diamorfina (heroína)	Dolor agudo y crónico	Oral Inyección	Actúa con mayor rapidez que la morfina debido a su rápida penetración en el encéfalo	Como la morfina	No disponible en todos los países Se metaboliza a morfina y otros metabolitos activos
Hidromorfona	Dolor agudo y crónico	Oral Inyección	Semivida de 2-4 h Sin metabolitos activos	Como la morfina, pero supuestamente menos sedante	El levorfanol es similar, con mayor duración de acción
Oxicodona	Dolor agudo y crónico	Oral, incluida una forma de liberación mantenida Inyección	Semivida de 3-4,5 h	Como la morfina	Los argumentos a favor de su menor potencial adictivo carecen de fundamento
Metadona	Dolor crónico Mantenimiento de los adictos	Oral Inyección	Semivida larga (>24 h) Comienzo de acción lento	Como la morfina, pero con menos efecto euforizante Puede acumularse	La recuperación lenta hace que el síndrome de abstinencia se atenúe debido a su larga semivida
Petidina	Dolor agudo	Oral Inyección intramuscular	Semivida de 2-4 h Metabolito activo (norpetidina) que podría ser el responsable de los efectos estimulantes	Como la morfina Efectos anticolinérgicos Riesgo de excitación y convulsiones	Conocida como meperidina en EE. UU. Interactúa con los inhibidores de la monoaminooxidasa (capítulo 47)
Buprenorfina	Dolor agudo y crónico Mantenimiento de los adictos	Sublingual Inyección Intratecal	Semivida de alrededor de 12 h Comienzo de acción lento Inactiva por vía oral debido al metabolismo de primer paso	Como la morfina, pero menos pronunciados La naloxona no corrige la depresión respiratoria asociada (por lo que no es adecuada para uso obstétrico) Puede desencadenar un síndrome de abstinencia de opioides (agonista parcial)	Útil en el dolor crónico en pacientes con sistemas de inyección controlados

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Pentazocina	Sobre todo en el dolor agudo	Oral Inyección	Semivida de 2-4 h	Efectos psicotomiméticos (disforia) Irritación en el lugar de la inyección Puede desencadenar un síndrome de abstinencia de opioides (efecto antagonista μ)	La nalbufina es similar
Dipipanona	Dolor moderado o grave	Oral	Semivida de 3,5 h (aunque están reseñadas cifras más altas)	Además de los efectos similares a los de la morfina, produce psicosis	Se comercializó en combinación con ciclicina, convirtiéndose en una droga i.v. muy popular
Fentanilo	Dolor agudo Anestesia	Intravenosa Epidural Parches transdérmicos	Semivida de 1-2 h	Como la morfina	Su elevada potencia permite la administración transdérmica El sufentanilo es similar
Remifentanilo	Anestesia	Infusión intravenosa	Semivida de 5 min	Depresión respiratoria	Inicio y recuperación muy rápidos
Codeína	Dolor leve	Oral	Actúa como profármaco Se metaboliza a morfina y a otros metabolitos activos	Sobre todo estreñimiento No produce dependencia	Solo es eficaz en el dolor leve Se usa también como antitusígeno La dihidrocodeína es similar
Dextropropoxifeno	Dolor leve	Sobre todo oral	Semivida de ~4 h Metabolito activo (norpropoxifeno) con una semivida de ~24 h	Depresión respiratoria Puede producir convulsiones (posiblemente por acción del norpropoxifeno)	Similar a la codeína Ya no se recomienda
Tramadol	Dolor agudo (sobre todo postoperatorio) y crónico	Oral Intravenosa	Buena absorción Semivida de 4-6 h	Mareos Puede producir convulsiones No produce depresión respiratoria	Mecanismo de acción incierto Agonista débil de los receptores opioides También inhibe la captación de monoaminas El tapentadol es similar

[a]La mayoría de estos fármacos pueden administrarse en inyección intravenosa, intramuscular o subcutánea.

Tolerancia y dependencia

- La tolerancia se desarrolla con gran rapidez.
- El mecanismo de la tolerancia implica la desensibilización de los receptores y, por tanto, no es farmacocinético en origen.
- La dependencia tiene dos componentes:
  - Dependencia física, asociada al síndrome de abstinencia y que dura algunos días.
  - Dependencia psicológica, asociada al deseo intenso de conseguir la droga y que dura meses o años; es rara en los pacientes a los que se administran opioides con fines analgésicos.
- La dependencia física, caracterizada por síndrome de abstinencia al cesar la administración del fármaco, tiene lugar con agonistas de los receptores μ.
- El síndrome de abstinencia se ve precipitado por los antagonistas de los receptores μ.
- Para aliviar los síntomas de abstinencia pueden usarse agonistas del receptor μ de acción prolongada, como la **metadona** y la **buprenorfina.**
- Algunos analgésicos opioides, tales como la **codeína,** la **pentazocina,** la **buprenorfina** y el **tramadol,** tienen mucha menos tendencia a producir dependencia física o psicológica.

por los receptores opioides. Los glucurónidos de morfina se excretan por la orina, por lo que, en caso de insuficiencia renal, a veces es necesario reducir la dosis. Los glucurónidos también llegan al intestino por medio de la excreción biliar y allí son hidrolizados, lo que hace que la mayor parte de la morfina sea reabsorbida (circulación enterohepática). Dada la baja capacidad de conjugación de los recién nacidos, en ellos la duración de la acción de los fármacos morfínicos es mucho mayor de lo normal. Dada la posibilidad de que incluso un nivel bajo de depresión respiratoria resulte peligroso, los congéneres de la morfina no han de utilizarse en el período neonatal ni deben emplearse como analgésicos durante el parto. La petidina (v. más adelante) es una alternativa más útil a estos efectos.

Los análogos que carecen de un grupo hidroxilo libre en la posición 3 (p. ej., diamorfina, codeína) son convertidos en morfina, responsable de toda o parte de su actividad farmacológica. Con la heroína, la conversión se lleva a cabo rápidamente en soluciones acuosas y en el encéfalo, pero en el caso de la codeína el efecto es más lento y se produce en el hígado por el metabolismo. La morfina produce una analgesia muy eficaz cuando se administra por vía intratecal y a veces es empleada de este modo por los anestesistas, con la ventaja de que se ven reducidos, aunque no completamente evitados, los efectos de sedación y de depresión respiratoria. El **remifentanilo** es rápidamente hidrolizado y eliminado, presentando una semivida de 3-4 min. Ello tiene la ventaja de que, cuando se administra por inyección intravenosa en la anestesia general, la concentración del fármaco puede manipularse con rapidez cuando es necesario (v. capítulo 10 para consultar el modo en el que, en la infusión intravenosa, la velocidad de la elevación y de la disminución de la concentración plasmática depende de la semivida de eliminación).

Para el tratamiento del dolor crónico o postoperatorio, los opioides se emplean con frecuencia «a demanda» (en analgesia controlada por el paciente). Según esta modalidad, a los pacientes se les proporciona una bomba de infusión que ellos mismos controlan, aunque la tasa máxima de administración queda limitada a fin de evitar la toxicidad aguda. Los pacientes presentan una tendencia escasa a utilizar dosis excesivamente grandes, con el consiguiente riesgo de dependencia. En general, suelen ajustar la dosis para conseguir una analgesia adecuada sin sedación excesiva, reduciéndola a medida que el dolor remite. Al controlar él mismo la analgesia, la ansiedad y la tensión del paciente son menores y el consumo de analgésico tiende realmente a ser menor. En el dolor crónico, en especial en el asociado a cáncer, los pacientes sufren en ocasiones episodios repentinos y agudos de aumento del nivel de dolor. Este tipo de episodios se han definido como de dolor intercurrente. Para hacerles frente, es necesario que exista la posibilidad de aumentar con rapidez la cantidad administrada de opioide. Ello ha dado lugar al desarrollo de parches transdérmicos sensibles al tacto, que contienen opioides potentes como el fentanilo y que liberan rápidamente el fármaco a la circulación sanguínea.

La naloxona, un antagonista de los opioides, tiene una semivida biológica más corta que la mayor parte de los agonistas de los opioides. En el tratamiento de la sobredosis de este tipo de fármacos debe administrarse de forma repetida para evitar el efecto depresor respiratorio del agonista que se vuelve a manifestar cuando la naloxona ha sido eliminada. La semivida de la naltrexona es más prolongada.

EFECTOS ADVERSOS

Los principales efectos adversos de la morfina y los fármacos afines se relacionan en la tabla 42.4.

La sobredosis de morfina produce coma y depresión, con miosis característica. Se trata mediante administración intravenosa de naloxona, que también sirve como prueba diagnóstica, ya que la falta de respuesta a este fármaco indica la posibilidad de que la causa del estado comatoso sea distinta a la intoxicación por opioides.[13] El uso de naloxona implica el riesgo de precipitar un síndrome de abstinencia, dado que la intoxicación por opioides se da principalmente en toxicómanos.

Variabilidad individual

▼La sensibilidad de los individuos a los analgésicos opioides varía, llegando a ser hasta 10 veces superior o inferior según los casos. Ello puede deberse a la alteración del metabolismo o de la sensibilidad de los receptores (para una revisión más extensa, v. Rollason et al., 2008). En el caso de la morfina, la reducción de la respuesta puede ser debida, en ocasiones, a mutaciones en diversos genes, entre los que se cuenta el del transportador del fármaco, la glucoproteína P (v. capítulos 9 y 11), el de la glucuroniltransferasa, que metaboliza la morfina, y el del propio receptor μ. Las mutaciones en diversas enzimas del citocromo P450 (CYP) influyen en el metabolismo de la codeína, la oxicodona, la metadona, el tramadol y el dextrometorfano. La genotipificación puede en principio utilizarse para identificar a los individuos resistentes a los opioides, si bien la contribución del genotipo al pronóstico clínico ha de ser confirmado en la población en general.

OTROS ANALGÉSICOS OPIOIDES

Desde el punto de vista químico, la **diamorfina** (heroína) es la 3,6-diacetilmorfina. Puede considerarse un profármaco, dado que su gran potencia analgésica se atribuye a la rápida conversión a través de la cual se transforma en 6-monoacetilmorfina y morfina. Sus efectos son indiferenciables de los de la morfina por vía oral. Sin embargo, debido a su elevada liposolubilidad, atraviesa la barrera hematoencefálica más rápidamente que la morfina, produciendo un mayor «subidón» cuando se inyecta por vía intravenosa. Se cree que es menos emética que la morfina, aunque los datos obtenidos a este respecto son poco concluyentes. En el Reino Unido, aún se mantiene su uso como analgésico, aunque está prohibido en muchos países. La única ventaja con respecto a la morfina es su mayor solubilidad, que permite administrar volúmenes menores por vía oral, subcutánea o intratecal. Ejerce el mismo efecto de depresión respiratoria que la morfina y, por vía intravenosa, presenta una mayor probabilidad de generar dependencia.

[13]La naloxona es menos eficaz revirtiendo los efectos de la buprenorfina, ya que este agonista se disocia muy lentamente de los receptores.

La **codeína** (3-metoximorfina) es más fácilmente absorbible por vía oral que la morfina, pero solo presenta una potencia analgésica del 20% en comparación con ella. Su efecto analgésico no aumenta de manera apreciable al aumentar la dosis. En consecuencia, se utiliza predominantemente como analgésico oral para dolores leves (cefalea, lumbalgia, etc.). Se metaboliza a morfina, además de pasar por glucuronidación en el hígado. Cerca del 10% de la población es resistente al efecto analgésico de la codeína, porque carece de la enzima desmetiladora que la convierte en morfina. A diferencia de la morfina, causa una euforia escasa o nula y rara vez produce adicción. A menudo se combina con **paracetamol** en preparaciones analgésicas patentadas (v. más adelante la sección referida al uso combinado de opioides y AINE). En relación con su efecto analgésico, la codeína produce el mismo grado de depresión respiratoria que la morfina, aunque lo limitado de la respuesta, incluso en dosis elevadas, hace que rara vez plantee problemas en su aplicación práctica. No obstante, sí induce estreñimiento. Este fármaco presenta una intensa actividad antitusígena y a menudo se incorpora a jarabes para la tos (v. capítulo 28). Muy similar desde el punto de vista farmacológico es la **dihidrocodeína,** que no presenta ventajas ni inconvenientes sustanciales con respecto a la codeína.

La **oxicodona s**e emplea para tratar el dolor crónico o agudo. La hipótesis de que actúa sobre el subtipo del receptor opioide κ no está aceptada del todo. Las tesis que sostienen que presenta menor efecto euforizante y menor potencial adictivo no parecen tener fundamento. Está disponible en forma de preparado oral de liberación mantenida, pero su derivación a la calle, donde los drogadictos machacan los comprimidos que contienen grandes cantidades del fármaco, ha hecho que se convierta en una droga importante (v. capítulo 49), en ocasiones denominada «heroína *hillbilly*».

El **fentanilo**, el **alfentanilo,** el **sufentanilo** y el **remifentanilo,** derivados de la fenilpiperidina, presentan gran potencia analgésica, y sus efectos son similares a los de la morfina, aunque con un comienzo de la acción más rápido y una menor duración de la misma, sobre todo en el caso del remifentanilo. Se emplean con profusión en anestesia y pueden administrarse por vía intratecal. El fentanilo, el alfentanilo y el sufentanilo se usan también en sistemas de infusión controlada por el paciente y en el dolor crónico grave, para lo que se administran mediante parches aplicados sobre la piel. El inicio de acción rápido resulta ventajoso en casos de dolor intercurrente.

La **metadona** es activa por vía oral y farmacológicamente similar a la morfina, siendo su principal diferencia que presenta una acción considerablemente más duradera (semivida plasmática > 24 h). El incremento de la duración parece deberse al hecho de que el fármaco se fija en el compartimento extravascular y se libera lentamente. Cuando se retira, el síndrome de abstinencia física es menos agudo que el de la morfina, aunque la dependencia psíquica no es menos pronunciada. La metadona se utiliza con profusión para tratar la adicción a la heroína (v. capítulo 49). Es posible que los adictos a la heroína pasen gradualmente a ser tratados con dosis orales regulares de metadona, si bien se ha de tener en cuenta que ello constituye un método de mejora, no de curación.[14] La metadona ejerce acciones en otros sitios en el SNC, como son el bloqueo de canales de potasio, de receptores de NMDA y de receptores de 5-HT, lo que explica su perfil de efectos secundarios. En la respuesta a la metadona se registran también diferencias entre individuos, probablemente como consecuencia de la variabilidad genética entre ellos en lo que respecta a su metabolismo.

La **petidina** (meperidina) presenta efectos farmacológicos muy similares a los de la morfina, excepto por el hecho de que tiende a producir intranquilidad en vez de sedación y ejerce, además, un efecto antimuscarínico adicional que puede dar lugar a sequedad de boca y visión borrosa como efectos secundarios. Produce un efecto euforizante muy semejante al de la morfina y es igualmente causante de dependencia. La duración de su acción es igual o ligeramente más breve que la de la morfina, aunque la vía de degradación metabólica es distinta. La petidina es parcialmente *N*-desmetilada en el hígado pasando a norpetidina, que tiene efectos alucinógenos y convulsionantes. Dichos efectos resultan significativos cuando se administran grandes dosis de petidina por vía oral, que determinan el desarrollo de un síndrome por sobredosis bastante diferente del inducido por la morfina. La petidina es preferible a la morfina en la analgesia durante el parto, debido a que no disminuye la fuerza de la contracción uterina. En el recién nacido, la petidina es eliminada lentamente, por lo que puede ser necesario administrar naloxona para revertir la depresión respiratoria en el niño. La morfina resulta, por otro lado, especialmente problemática a este respecto, debido al hecho de que las reacciones de conjugación de las que depende la excreción de la morfina (no la de petidina) son deficitarias en los recién nacidos. Se han referido reacciones graves consistentes en excitación, hipertermia y convulsiones cuando se administra petidina a pacientes que están siendo tratados con inhibidores de la monoaminooxidasa. Según parece, ello se debe a la inhibición de una vía metabólica alternativa, que da lugar a la formación de norpetidina, aunque los detalles sobre este proceso no se conocen con precisión.

La **etorfina** es un análogo morfínico de considerable potencia, más de 1.000 veces la de la morfina, pero por lo demás muy similar en sus efectos. Su elevada potencia no le proporciona especiales ventajas en su uso en humanos, mientras que sí lo hace en la práctica veterinaria, en especial, en la de grandes animales. Puede emplearse en conjunción con fármacos sedantes (neuroleptoanalgesia) para inmovilizar a los animales salvajes antes de apresarlos.[15]

La **buprenorfina** es un agonista parcial de los receptores μ que produce una analgesia intensa, aunque presenta un límite máximo en lo que respecta a su efecto de depresión respiratoria. Debido a su acción antagonista, en ocasiones induce efectos leves de abstinencia en pacientes dependientes de otros opioides. La duración de su acción es prolongada y a veces es difícil revertir su efecto con naloxona. Es potencialmente adictiva aunque, al igual que la metadona, se emplea en el tratamiento de la adicción a la heroína. Cuando la heroína se inyecta después de que se haya administrado buprenorfina, se genera un menor efecto de euforia porque esta última es un agonista parcial. Está comercializada en forma de preparado sublingual combinada con naloxona para el tratamiento de la dependencia de opioides; cuando se administra por esta vía, la naloxona no se absorbe y no afecta al efecto de la buprenorfina, pero, si se utiliza la vía parenteral, los efectos de la buprenorfina con suerte serán reducidos por la naloxona, desalentando el abuso. Se ha cuestionado la eficacia de esta estrategia en la práctica.

El **meptazinol** es un opioide de estructura química poco común. Puede administrarse por vía oral o parenteral y tiene una duración de acción menor que la morfina. Según parece, está relativamente exento de los efectos secundarios relacionados con la morfina, ya que no causa ni euforia ni disforia, ni tampoco depresión respiratoria. No obstante, sí induce náuseas, sedación y mareo, además de efectos atropínicos. Como consecuencia de la breve duración de su efecto y de la ausencia de depresión respiratoria, su uso puede resultar ventajoso en analgesia obstétrica.

El **tramadol** se emplea con profusión como anestésico para el dolor postoperatorio. Es un agonista débil de los receptores

[14]Los beneficios derivan sobre todo de la eliminación de los riesgos de la autoinyección y de la necesidad de financiar el hábito mediante actos delictivos.

[15]La dosis necesaria de etorfina para sedar incluso a un elefante es lo suficientemente pequeña como para quedar contenida en un dardo o una cápsula.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

opioides μ, también un inhibidor débil de la recaptación de monoaminas. Es un analgésico eficaz y parece presentar un perfil de efectos secundarios mejor que el de la mayor parte de los opioides, aunque se han publicados casos de reacciones adversas de tipo psiquiátrico. Se administra por vía oral, intramuscular o intravenosa, para tratar el dolor moderado o intenso. El **tapentadol** actúa de un modo similar y resulta eficaz en el dolor agudo y crónico, incluido el asociado a la neuropatía diabética (v. más adelante).

La **pentazocina** es un agonista κ-antagonista μ combinado con propiedades analgésicas similares a las de la morfina. Sin embargo, produce una disforia significativa, con pesadillas y alucinaciones, en vez de euforia. En la actualidad apenas se utiliza.

La **loperamida** es un opioide expulsado eficazmente del encéfalo por la glucoproteína P y, por tanto, carece de actividad analgésica. Inhibe el peristaltismo y se emplea en el control de la diarrea (v. capítulo 30).

ANTAGONISTAS DE LOS OPIOIDES

La **naloxona** fue el primer antagonista puro de los opioides con afinidad por los tres receptores opioides clásicos (μ > κ ≥ δ). Bloquea la acción de los péptidos opioides endógenos, así como la de los fármacos morfínicos, y se ha empleado con profusión como herramienta experimental para determinar la función fisiológica de estos péptidos, en particular en la transmisión del dolor.

Cuando se administra sola, la naloxona induce efectos muy escasos en sujetos normales, aunque produce una rápida remisión de los efectos de la morfina y otros opioides. En condiciones normales, tiene un escaso efecto sobre el umbral de dolor, si bien causa hiperalgesia en situaciones de estrés o inflamación cuando se producen opioides endógenos. Esto sucede, por ejemplo, en pacientes sometidos a cirugía dental o en animales expuestos a estrés físico. La naloxona inhibe, asimismo, la analgesia de la acupuntura que, según se sabe, se asocia a la liberación de péptidos opioides endógenos. Además, contrarresta la analgesia generada por estimulación de la región SPG.

Las principales aplicaciones clínicas de la naloxona son el tratamiento de la depresión respiratoria causada por la sobredosis de opioides y, en ocasiones, la inversión del efecto de los analgésicos opioides administrados durante el parto en la respiración del recién nacido. Suele administrarse por vía intravenosa y sus efectos se instauran de inmediato. Se metaboliza con rapidez en el hígado y su efecto se prolonga durante 2-4 h, que es un tiempo considerablemente inferior al de la mayor parte de los fármacos morfínicos, por lo que se deben administrar dosis repetidas.

La naloxona no presenta efectos adversos importantes por sí misma, aunque precipita los síntomas de abstinencia en toxicómanos. Puede utilizarse para detectar la adicción a opioides.

La **naltrexona** es muy similar a la naloxona, aunque con la ventaja de que la duración de su efecto es mucho mayor (su semivida es de unas 10 h). Puede resultar de utilidad en sujetos adictos que se hayan «desintoxicado», ya que anula el efecto de una dosis de opioides si la voluntad del paciente cede y si se administra dicha dosis. A tal efecto, se encuentra disponible en implantes subcutáneos de liberación lenta. También es eficaz en la reducción del consumo de alcohol en grandes bebedores (v. capítulo 49), basándose en el hecho de que buena parte del «colocón» del alcohol deriva de la liberación de péptidos opioides endógenos. También puede tener efectos beneficiosos en el choque séptico. Resulta eficaz en el tratamiento del picor crónico (prurito), como el generado en las hepatopatías crónicas. También en este caso, ello puede ser indicativo de la implicación de péptidos opioides endógenos en la fisiopatología de tales alteraciones causantes de picor.

El **bromuro de metilnaltrexona** y el **alvimopán** son antagonistas de los receptores opioides μ que no atraviesan la barrera hematoencefálica. Puede emplearse en combinación con agonistas de opioides para bloquear los efectos adversos, sobre todo la motilidad gastrointestinal reducida, las náuseas y los vómitos.

Se dispone de antagonistas específicos de los receptores μ, δ y κ para uso experimental (v. tabla 42.3), aunque no tienen aplicación clínica.

Antagonistas opioides



- Los antagonistas puros incluyen la **naloxona** (acción corta) y la **naltrexona** (acción prolongada). Bloquean los receptores μ, δ y κ. Existen antagonistas selectivos que se utilizan en experimentación.
- El **alvimopán** es un antagonista de los receptores μ que no atraviesa la barrera hematoencefálica. Bloquea el estreñimiento, las náuseas y el vómito inducido por opioides.
- Algunos fármacos, como la **pentazocina,** generan una combinación de efectos agonistas κ y antagonistas μ.
- La **naloxona** no afecta al umbral del dolor en condiciones normales, pero bloquea la analgesia inducida por el estrés y puede exacerbar el dolor clínico.
- La **naloxona** neutraliza con rapidez la analgesia y la depresión respiratoria inducida por los opioides; se usa sobre todo para tratar las sobredosis de opioides o para mejorar la respiración de los recién nacidos afectados por los opioides administrados a la madre.
- La **naloxona** desencadena síntomas de abstinencia en los pacientes y animales dependientes de la **morfina.** La **pentazocina** también puede hacerlo.

PARACETAMOL

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE, tratados con más detalle en el capítulo 26) se emplean con profusión en el tratamiento de las alteraciones inflamatorias dolorosas y para reducir la fiebre. El **paracetamol** (conocido como **acetaminofeno** en EE. UU.) merece un comentario más extenso dentro de este grupo de fármacos. Fue sintetizado hace más de un siglo y, desde los años cincuenta, junto con el ácido acetilsalicílico y el ibuprofeno, ha sido el fármaco sin receta más utilizado para los dolores leves. El paracetamol se diferencia de otros AINE por el hecho de que produce efectos analgésicos y antipiréticos, careciendo de efectos antiinflamatorios. Asimismo, no presenta la tendencia de otros AINE a producir úlceras y hemorragias gástricas. Las razones de las diferencias existentes entre el paracetamol y otros AINE no se conocen con precisión. En estudios bioquímicos se ha demostrado que el paracetamol es solamente un inhibidor débil de la ciclooxigenasa (COX), con cierta selectividad por la COX cerebral. Aún es objeto de controversia la determinación de si el paracetamol alivia el dolor centralmente, inhibiendo la COX-3 (que no es un producto génico independiente, sino una variante por corte y empalme alternativo de la COX-1) o bien inhibiendo la COX-2 a bajos niveles de actividad enzimática. Curiosamente, los efectos antinociceptivos del paracetamol no existen en ratones que carecen del receptor TRPA1 (v. anteriormente). El efecto antinociceptivo parece estar mediado por sus metabolitos (es decir, *N*-acetil-*p*-benzoquinoneimina y *p*-benzoquinona), no por el propio paracetamol. Estos activan el TRPA1 y, por tanto, reducen las corrientes de calcio y sodio controladas por voltaje en las neuronas sensitivas primarias.

El paracetamol se absorbe bien por vía oral y su semivida plasmática es de unas 3 h. Se metaboliza por hidroxilación, se conjuga principalmente como glucurónido y se excreta por la orina. En dosis terapéuticas tiene escasos efectos adversos. No obstante, en caso de sobredosis, el paracetamol produce un

daño hepático importante, que suele ser mortal (v. capítulos 26 y 57). El fármaco se ha relacionado a menudo con intentos de suicidio mediante ingestión de sobredosis.

USO COMBINADO DE OPIOIDES Y AINE

El fundamento de la administración de dos fármacos que producen analgesia mediante mecanismos distintos es que, si los efectos de los mismos son aditivos, es posible administrar dosis inferiores de cada uno de los fármacos para lograr un igual grado de analgesia, lo que reduce la intensidad de los efectos adversos producidos por cada fármaco. En el caso de los opioides (p. ej., codeína) combinados con paracetamol o ácido acetilsalicílico, la combinación genera, según parece, sinergia, en vez de un simple efecto aditivo. La combinación de dextropropoxifeno y paracetamol ha sido retirada del mercado en el Reino Unido, debido a los posibles problemas de su sobredosis.

TRATAMIENTO DEL DOLOR NEUROPÁTICO

El dolor neuropático es una forma de dolor intenso, debilitante y crónico que se presenta en trastornos como la neuralgia del trigémino, la neuropatía diabética, la neuralgia postherpética y el dolor de la extremidad fantasma, cuadros que, en conjunto, afectan a millones de personas en todo el mundo. Se afirma con frecuencia que el dolor neuropático es resistente a los opioides. Sin embargo, los estudios clínicos han demostrado que opioides como la morfina, la oxicodona, el levorfanol, el tramadol y el tapentadol son eficaces en el tratamiento del dolor neuropático cuando se consigue establecer una dosis adecuada que proporciona una analgesia idónea sin excesivos efectos secundarios. Es posible que las propiedades de inhibición de la captación de monoaminas que exhiben el tramadol y el tapentadol contribuyan a su eficacia.

También se han demostrado eficaces contra el dolor neuropático varios fármacos no opioides utilizados generalmente en clínica para obtener objetivos distintos de la analgesia (v. Dworkin et al., 2010), en buena medida como consecuencia de observaciones casuales más que de un programa coordinado de estudios sobre fármacos.

Los antidepresivos tricíclicos, particularmente la **amitriptilina,** la **nortriptilina** y la **desipramina** (capítulo 47) se emplean en este ámbito con profusión. Estos fármacos actúan centralmente, inhibiendo la recaptación de noradrenalina, y en muchos casos resultan eficaces en el alivio del dolor neuropático, aunque no en todos. Su acción es independiente de los efectos antidepresivos. Fármacos tales como la **duloxetina** y la **venlafaxina,** que inhiben la captación de serotonina y noradrenalina, también son eficaces y tienen un perfil de efectos secundarios diferente, pero los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina apenas son útiles.

La **gabapentina,** y su congénere, la **pregabalina,** son fármacos antiepilépticos (v. capítulo 45) que también resultan eficaces en el tratamiento del dolor neuropático. Reducen la expresión de las subunidades α2δ de los canales de calcio activados por voltaje en la membrana neuronal (v. capítulo 4) y disminuyen la liberación del neurotransmisor. Las subunidades α2δ son reguladas al alza en las neuronas sensitivas dañadas, lo que explica por qué estos fármacos son más eficaces en el tratamiento de una serie de estados dolorosos asociados a daño nervioso que en el de otras formas de dolor.

La **carbamacepina,** otro tipo de antiepiléptico, es efectiva en la neuralgia del trigémino, aunque se carece de datos que demuestren su eficacia en otros dolores neuropáticos. La carbamacepina bloquea los canales de sodio controlados por el voltaje (v. capítulo 4), siendo ligeramente más potente en el bloqueo de los canales $Na_v1.8$ que en el de los $Na_v1.7$ y $Na_v1.3$. Se cree que todos estos subtipos de canales son regulados al alza en caso de lesión nerviosa y contribuyen a la sensación de dolor. A concentraciones elevadas, también inhibe canales de calcio activados por el voltaje. La **fenitoína** administrada por vía intravenosa se usa en ocasiones en las crisis.

Otros fármacos antiepilépticos, como el **ácido valproico,** la **lamotrigina,** la **oxcarbacepina** y el **topiramato** pueden resultar eficaces en determinados estados de dolor neuropático.

La **lidocaína,** un anestésico local (capítulo 43), puede usarse en aplicación tópica para el dolor neuropático. Probablemente actúe bloqueando las descargas espontáneas de terminales nerviosos sensitivos dañados. Algunos fármacos antiarrítmicos (p. ej., **mexiletina, tocainida** o **flecainida;** v. capítulo 21) resultan eficaces por vía oral.

Otros fármacos analgésicos

- El **paracetamol** se parece a los antiinflamatorios no esteroideos y resulta útil como analgésico, aunque no tiene actividad antiinflamatoria. Puede actuar inhibiendo la ciclooxigenasa (COX) 3, una variante por corte y empalme alternativo de la COX-1, aunque posiblemente realice más efectos. En sobredosis ocasiona hepatotoxicidad.
- El **nefopam** es un inhibidor de la captación de aminas que puede utilizarse para tratar el dolor resistente a opioides.
- Diversos antidepresivos (p. ej., **amitriptilina**), además de fármacos antiepilépticos (p. ej., **carbamacepina, gabapentina**), se utilizan principalmente en el tratamiento del dolor neuropático.
- En ocasiones se emplea el antagonista del receptor de NMDA **ketamina.**

Fármacos utilizados para tratar el dolor neuropático

- Los opioides pueden resultar eficaces a dosis elevadas si los efectos secundarios se toleran.
- Varios antidepresivos (p. ej., **amitriptilina, duloxetina**) aportan beneficios terapéuticos.
- En la actualidad, la **gabapentina** y la **pregabalina** suelen emplearse predominantemente para aliviar el dolor neuropático, más que como antiepilépticos.
- La **carbamacepina,** al igual que otros antiepilépticos que bloquean los canales de sodio, puede resultar eficaz en el tratamiento de la neuralgia del trigémino.
- La **lidocaína** aporta alivio cuando se aplica tópicamente.

TRATAMIENTO DE LA FIBROMIALGIA

La fibromialgia es un trastorno crónico caracterizado por dolor musculoesquelético de distribución amplia, fatiga e insomnio. Su causa es desconocida, sin que se registre una patología característica evidente. Se asocia a alodinia. Como sucede en el dolor neuropático, los analgésicos clásicos (AINE y opioides), aunque proporcionan cierto alivio, no resultan muy eficaces en el tratamiento de este trastorno. Varios fármacos antidepresivos (p. ej., amitriptilina, **citalopram, milnaciprán,** duloxetina, venlafaxina; v. capítulo 47), antiepilépticos (p. ej., gabapentina, pregabalina; v. capítulo 45), las benzodiacepinas (p. ej., **clonacepam, zopiclona;** v. capítulo 44) se utilizan actualmente para tratar este trastorno, si bien la propia diversidad de los fármacos enumerados refleja lo incierto de su eficacia.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

OTROS FÁRMACOS CONTRA EL DOLOR

El **nefopam,** un inhibidor de la captación de aminas con cierta acción bloqueante de los canales de sodio, se utiliza en el tratamiento del dolor persistente refractario a fármacos no opioides. No deprime la respiración, pero tiene efectos secundarios simpaticomiméticos y antimuscarínicos.

La **ketamina,** un anestésico disociativo (capítulo 41), la **memantina** y el **dextrometorfano** actúan bloqueando los canales de los receptores de NMDA y, probablemente, reducen el fenómeno de *wind up* en el asta posterior (v. fig. 42.2). Cuando la ketamina se administra por vía intratecal, sus efectos sobre la memoria y la capacidad cognitiva son en buena medida evitados.

La **ziconotida,** un análogo sintético de la ω-conotoxina MVIIA, un péptido bloqueante de los canales de calcio de tipo N, resulta eficaz cuando se administra por vía intratecal. Se emplea en pacientes cuyo dolor no responde a otros analgésicos. Los bloqueantes de los canales de calcio de tipo T activados a bajo voltaje también son eficaces en el tratamiento de determinados estados dolorosos.

Los cannabinoides que actúan sobre los receptores CB_1 alivian el dolor en modelos animales, incluidos los modelos de dolor agudo, antinociceptivo, inflamatorio y neuropático. Aunque en ensayos clínicos sobre dolor neuropático estos fármacos reducen la percepción del dolor, su efecto es, generalmente, débil; su importancia clínica se halla actualmente en fase de evaluación (v. Hosking y Zajicek, 2008). Los datos más significativos sobre su efecto beneficioso se centran en el marco del dolor neuropático central en la esclerosis múltiple. El **sativex** es un extracto de la planta del cannabis que contiene Δ^9-tetrahidrocannabinol (THC) y cannabidiol, y se ha planteado la hipótesis de que su uso puede mejorar la eficacia terapéutica. Los agonistas de los receptores CB_2 también se han contemplado como potenciales fármacos analgésicos.

Además, se ha observado que los cannabinoides y fármacos afines que carecen de acción agonista en los receptores CB_1 inducen analgesia al potenciar las acciones del aminoácido inhibidor glicina en los receptores ionótropos de este aminoácido (v. capítulo 38) en la médula espinal. Esto podría dar lugar al desarrollo de nuevos fármacos que no presenten los efectos indeseables del agonismo de CB_1.

Las inyecciones de **toxina botulínica** son eficaces en el alivio de la lumbalgia y del dolor asociado a la espasticidad. Este efecto se debe, fundamentalmente, a la reducción de los espasmos musculares (capítulo 13).

El **ropinirol,** el **pramipexol** y la **rotigotina,** agonistas de los receptores dopaminérgicos (v. capítulo 39), se emplean en el tratamiento del síndrome de piernas inquietas, doloroso en algunas personas.

Aplicaciones clínicas de los analgésicos (1)

- Los analgésicos se usan para tratar y prevenir el dolor:
  - Preoperatorio y postoperatorio.
  - Cuadros dolorosos habituales como cefaleas, dismenorrea, parto, traumatismos y quemaduras.
  - Muchas urgencias médicas y quirúrgicas (p. ej., infarto de miocardio, cólico renal, etc.).
  - Enfermedades terminales (sobre todo, cáncer metastásico).
- Los analgésicos opioides se usan en algunos cuadros no dolorosos, como la insuficiencia cardíaca aguda (debido a sus efectos hemodinámicos) y la insuficiencia cardíaca crónica terminal (para aliviar el sufrimiento).
- La elección y la vía de administración del opioide dependen de la naturaleza y la duración del dolor.
- A menudo se utiliza un método progresivo, comenzando con antiinflamatorios no esteroideos (AINE), a los que se añade primero un opioide débil para pasar por último a otro potente.
- En general, el dolor agudo intenso se trata con opioides potentes (p. ej., **morfina, fentanilo**) administrados por vía parenteral. El dolor inflamatorio leve (esguinces, artralgias leves) se trata con AINE (p. ej., **ibuprofeno**) o con **paracetamol** combinado con opioides débiles (p. ej., **codeína**). El dolor intenso (p. ej., dolor oncológico) se trata con opioides potentes administrados por vía oral, intratecal, epidural o subcutánea. En el postoperatorio se utilizan sistemas de infusión controlados por los pacientes.
- Muchas veces, el dolor neuropático crónico no responde a los opioides y se trata con antidepresivos tricíclicos (p. ej., **amitriptilina**) o anticonvulsionantes (p. ej., **carbamacepina, gabapentina**).

Aplicaciones clínicas de los analgésicos (2)

- Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (v. cuadro clínico 1), incluido el **paracetamol,** son útiles en el dolor musculoesquelético y odontológico y la dismenorrea. Reducen las necesidades de opioides en el dolor agudo (p. ej., postoperatorio) y crónico (p. ej., metástasis óseas).
- Los opioides débiles (p. ej., **codeína**), combinados con **paracetamol,** resultan útiles en el dolor de intensidad moderada si los analgésicos no opioides no consiguen la analgesia requerida. El **tramadol** (un opioide débil con acción adicional sobre la recaptación de 5-hidroxitriptamina y noradrenalina) es una alternativa.
- Los opioides potentes (p. ej., **morfina**) se utilizan en el dolor grave, sobre todo de origen visceral.
- Obsérvese que:
  - La vía intravenosa consigue un alivio rápido del dolor y del malestar.
  - La dosis intravenosa es mucho menor que la oral ya que no experimenta metabolismo presistémico.
  - La **morfina** se administra por vía oral cada 4 h en forma de solución o en forma de comprimidos de «liberación mantenida».
  - La dosis se ajusta; cuando se conocen las necesidades diarias, se modifica el compuesto y se introduce un preparado de liberación modificada para poder administrarlo en una o dos dosis diarias.
  - La **morfina** y la **oxicodona** pueden administrarse por vía oral en comprimidos de liberación lenta.
  - Otra alternativa de eliminación rápida del dolor es la administración transdérmica (p. ej., parches de **fentanilo**).
  - Los efectos adversos (náuseas, estreñimiento) son previsibles y se deben tratar de forma preventiva.
  - La adicción no plantea problemas en el tratamiento paliativo.
- Las dosis subanestésicas de **óxido nitroso** (v. capítulo 41) son analgésicas, y la autoadministración de una mezcla de óxido nitroso y oxígeno se emplea mucho durante el parto, o para los cambios dolorosos de vendajes.

NUEVOS ENFOQUES

▼Como en otros campos de la neurofarmacología, el conocimiento creciente sobre los diversos mediadores químicos y las vías de transmisión de señales responsables de la sensación de dolor configuran numerosos enfoques nuevos en el control del dolor. Actualmente, el tratamiento del dolor está lejos de ser perfecto, aunque se están estudiando nuevos enfoques.

- El *factor de crecimiento nervioso* (NGF) es un destacado mediador del dolor tanto inflamatorio como neuropático (Mantyh et al., 2011). Se trata, pues, de una importante diana terapéutica. Se ha demostrado que es difícil diseñar pequeñas moléculas antagonistas selectivas del NGF. Las actuales opciones alternativas en fase de exploración incluyen el desarrollo de anticuerpos monoclonales contra el NGF o contra su receptor TrkA, y el secuestro de NGF por medio de una proteína receptora soluble que sirve de señuelo y se une al NGF con afinidad picomolar.
- *Ligandos del canal TRP.* Existía la esperanza de que los antagonistas de TRPV1 fueran analgésicos eficaces, pero, a pesar de los alentadores resultados de los modelos animales, aún no se ha desarrollado ninguno para uso humano, principalmente porque causan hipertermia y podrían suprimir la sensibilidad térmica, y, por tanto, predisponer a lesiones por quemaduras. Los agonistas del TRPV1 inducen sensibilización del receptor o una degeneración reversible de las terminaciones nerviosas sensitivas debida a la entrada prolongada del catión. La **capsaicina** tópica en dosis altas resulta eficaz en varios tipos de dolor neuropático, pero inicialmente causa dolor quemante.
- Se ha propuesto la implicación de *otros canales TRP* en el dolor, especialmente cuando están sensibilizados por ciertas alteraciones fisiopatológicas. Se están desarrollando agonistas y antagonistas del TRPA1 y el TRPM8. El TRPM8 podría ser también una diana para fármacos anticancerosos.
- Se esperaba que los *antagonistas de los canales de calcio,* especialmente aquellos selectivos para canales regulados al alza en los cuadros de dolor crónico, fueran analgésicos eficaces. Los ensayos clínicos con **lacosamida** (antiepiléptico) y **ralfinamida** en el dolor crónico han resultado decepcionantes.
- La **retigabina,** un *abridor* del canal de potasio K_v7 (corriente M; v. capítulo 45), inhibe las respuestas nociceptivas mediadas por fibras C y Aδ en neuronas del asta posterior de ratas normales y con neuropatía. Químicamente está relacionada con la **flupirtina,** usada como analgésico en algunos países.
- Los agonistas de los *receptores nicotínicos de acetilcolina,* basados en la **epibatidina** (un alcaloide obtenido de la piel de rana que es un potente agonista nicotínico) muestran, de forma inesperada, un intenso efecto analgésico en modelos animales. Se hallan en fase de investigación algunos derivados de estos compuestos que presenten menos efectos secundarios.
- Varios *neuropéptidos* como la **somatostatina** (v. capítulo 34) y la **calcitonina** (v. capítulo 36) inducen una potente analgesia cuando se administran por vía intratecal. Hay informes clínicos que indican que es posible que se registren efectos similares cuando se administran sistémicamente para tratar trastornos endocrinos.
- Los *antagonistas del glutamato* que actúan sobre los receptores de NMDA y AMPA muestran actividad analgésica en modelos animales, aunque hasta el momento no ha sido posible, con la excepción de la ketamina, obtener ese mismo efecto en humanos sin que se registren efectos secundarios inaceptables. Para intentar evitar estos efectos, se están desarrollando antagonistas selectivos para canales con diferentes composiciones de subunidades (v. capítulo 38), o antagonistas que actúen en el sitio de la glicina en el receptor de NMDA. Paradójicamente, los inhibidores de la recaptación de glicina podrían ser también analgésicos. Actualmente, se están desarrollando antagonistas de receptores metabótropos de glutamato, mGluR1 y mGluR5, que es posible que tengan menos efectos secundarios.

BIBLIOGRAFÍA Y LECTURAS RECOMENDADAS

General

Fields, H.L., Basbaum, A.I., Heinricher, M.M., 2006. Central nervous system mechanisms of pain modulation. In: McMahon, S.B., Koltzenburg, M. (Eds.), Wall & Melzack's Textbook of Pain. fifth ed. Elsevier, Edinburgh, pp. 125-142. (*Detailed account of central pathways that inhibit or enhance transmission in the dorsal horn*)

McMahon, S.B., Koltzenburg, M. (Eds.), 2006. Wall & Melzack's Textbook of Pain, fifth ed. Elsevier, Edinburgh. (*Large multiauthor reference book*)

Tracey, I., 2008. Imaging pain. Br. J. Anaesth. 101, 32-39. (*Description of brain imaging studies on which parts of the brain process pain information*)

Yaksh, T.L., 1999. Spinal systems and pain processing: development of novel analgesic drugs with mechanistically defined models. Trends Pharmacol. Sci. 20, 329-337. (*Good general review article on spinal cord mechanisms – more general than its title suggests*)

Canales TRP

Flockerzi, V., Nilius, B. (Eds.), 2007. Transient receptor potential (TRP) channels. Handb. Exp. Pharmacol. 179. (*An entire volume given over to this topic, with individual chapters written by experts in the field*)

BDNF y TrkA

Mantyh, P.W., Koltzenburg, M., Mendell, L.M., Tive, L., Shelton, D.L., 2011. Antagonism of nerve growth factor-TrkA signaling and the relief of pain. Anesthesiology 115, 189-204.

Opioides

Ballantyne, J.C., Mao, J., 2003. Opioid therapy for chronic pain. N. Engl. J. Med. 349, 1943-1953. (*Considers whether or not tolerance is a problem when opioids are used to treat chronic pain*)

Corbett, A.D., Henderson, G., McKnight, A.T., et al.,2006. 75 years of opioid research: the exciting but vain search for the holy grail. Br. J. Pharmacol. 147, S153-S162. (*Comprehensive historical review of opioid research*)

Fields, H., 2004. State-dependent opioid control of pain. Nat. Rev. Neurosci. 5, 565-575.

Hashimoto, K., Ishiwata, K., 2006. Sigma receptor ligands: possible application as therapeutic drugs and as radiopharmaceuticals. Curr. Pharm. Des. 12, 3857-3876.

Kelly, E., 2013. Efficacy and ligand bias at the μ-opioid receptor. Br. J. Pharmacol. 169, 1430-1446.

Lee, M., Silverman, S.M., Hansen, H., Patel, V.B., Manchikanti, L., 2011. A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia. Pain Physician 14, 145-161.

McQuay, H., 1999. Opioids in pain management. Lancet 353, 2229-2232. (*Discusses whether or not tolerance occurs to opioids in clinical situations*)

Rollason, V., Samer, C., Piquet, V., et al.,2008. Pharmacogenetics of analgesics: towards the personalization of prescription. Pharmacogenomics 9, 905-933.

Sawynok, J., 2003. Topical and peripherally acting analgesics. Pharmacol. Rev. 55, 1-20. (*Review of the numerous mechanisms by which drugs interfere with nociceptive mechanisms in the periphery*)

Williams, J.T., Ingram, S.L., Henderson, G., et al.,2013. Regulation of μ-opioid receptors: desensitization, phosphorylation, internalization, and tolerance. Pharmacol. Rev. 65, 223-254. (*Very comprehensive review of the molecular and cellular mechanisms underlying opioid tolerance*)

Dolor neuropático y nuevas dianas farmacológicas

Dworkin, R.H., O'Connor, A.B., Audette, J., et al.,2010. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. Mayo Clin. Proc. 85 (3 Suppl), S3-S14. (*An evaluation of the clinical effectiveness of current drugs used to treat neuropathic pain*)

Hosking, R.D., Zajicek, J.P., 2008. Therapeutic potential of cannabis in pain medicine. Br. J. Anaesth. 101, 59-68.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

43 Anestésicos locales y otros fármacos que afectan a los canales de sodio

RESUMEN

Como se describió en el capítulo 4, la excitabilidad eléctrica es la propiedad que permite a las membranas de las células nerviosas y musculares generar potenciales de acción que se propagan y que son esenciales para la comunicación en el sistema nervioso, así como para el inicio de la actividad mecánica del músculo estriado. La iniciación del potencial de acción depende de los canales de sodio controlados por voltaje, que se abren de forma transitoria cuando la membrana se despolariza. En este capítulo se estudian los anestésicos locales, que actúan fundamentalmente bloqueando los canales de sodio, y se mencionan con mayor brevedad otros fármacos que influyen también en la función de estos canales.

En sentido amplio, existen dos formas en que puede modificarse la función de los canales: el bloqueo del poro y la modificación del comportamiento de la compuerta. El bloqueo de los canales de sodio reduce la excitabilidad eléctrica. Por otra parte, diferentes tipos de fármacos pueden facilitar o inhibir la apertura de los canales y, en consecuencia, incrementar o reducir la excitabilidad, respectivamente.

ANESTÉSICOS LOCALES

Aunque son muchas las sustancias, que con altas concentraciones, bloquean los canales de sodio sensibles al voltaje e inhiben la generación de potenciales de acción, los únicos que tienen utilidad clínica son los anestésicos locales, varios antiepilépticos y analgésicos (v. capítulos 42 y 45) y los antiarrítmicos de clase I (v. capítulo 21).

HISTORIA

Los nativos sudamericanos mastican las hojas de la coca desde hace miles de años por sus efectos psicoactivos (v. capítulo 48) y sabían desde hace mucho que además producen insensibilidad de la boca y la lengua. La **cocaína** se aisló en 1860 y se propuso como anestésico local para las intervenciones quirúrgicas. Sigmund Freud, que trató inútilmente de dar un uso a este polvo «energizante psíquico», proporcionó cierta cantidad a su amigo Carl Köller, un oftalmólogo vienés que, en 1884, informó de que era posible producir una anestesia corneal reversible aplicando en el ojo cocaína en gotas. La idea fue adoptada enseguida y en pocos años la anestesia con cocaína se introdujo en la práctica odontológica y de la cirugía general. En 1905 se descubrió un sustituto sintético, la **procaína,** y más tarde se desarrollaron otros muchos compuestos útiles.

ASPECTOS QUÍMICOS

Las moléculas de anestésicos locales constan de una porción aromática unida por un enlace éster o amida a una cadena lateral básica (fig. 43.1). Son bases débiles, con valores de pK_a situados en general entre 8 y 9, por lo que a pH fisiológico se encuentran ionizadas, si bien no de forma completa (v. capítulo 8 para una explicación del modo en el que el pH influye en la ionización de las bases débiles). Este aspecto es importante en relación con su capacidad para penetrar en la vaina nerviosa y en la membrana del axón; los derivados cuaternarios, como el QX-314, que se encuentran totalmente ionizados a cualquier pH, no son eficaces como anestésicos locales, pero tienen importantes usos experimentales. La **benzocaína,** un anestésico local atípico, no posee un grupo básico.

La presencia de enlaces éster o amida en las moléculas de los anestésicos locales es importante debido a su vulnerabilidad a la hidrólisis metabólica. Los compuestos que contienen un éster suelen inactivarse con bastante rapidez en el plasma y los tejidos (sobre todo en el hígado) por acción de esterasas inespecíficas. Las amidas son más estables y, en general, sus semividas plasmáticas son más prolongadas.

MECANISMO DE ACCIÓN

Los anestésicos locales bloquean el inicio y la propagación de los potenciales de acción, impidiendo el aumento de la conductancia de Na^+ dependiente del voltaje (v. capítulo 4) (v. Strichartz y Ritchie, 1987; Hille, 2001). A concentraciones bajas, reducen la velocidad de la elevación del potencial de acción, incrementando su duración, y aumentan el período refractario, por lo que reducen la frecuencia de disparo. A concentraciones más elevadas, impiden el disparo del potencial de acción. Los anestésicos locales actuales no distinguen entre diferentes subtipos de canales de sodio, aunque sus potencias son variables (v. capítulo 4). Estos fármacos bloquean los canales de sodio taponando físicamente el poro transmembrana e interactuando con diversos aminoácidos del dominio helicoidal transmembrana S6 de la proteína del canal (v. Ragsdale et al., 1994).

▼La actividad de los anestésicos locales depende en gran medida del pH: es mayor con los pH extracelulares alcalinos (es decir, cuando la proporción de moléculas ionizadas es baja) y se reduce con el pH ácido. Esto se explica porque el compuesto debe atravesar la vaina del nervio y la membrana del axón para llegar al extremo interno del canal de sodio (donde se encuentra el sitio de unión para el anestésico local). Como la forma ionizada no puede cruzar la membrana, su penetración es muy escasa cuando el pH es ácido. Una vez dentro del axón, la forma ionizada de la molécula de anestésico local es la que se une al canal y lo bloquea (fig. 43.2), en tanto que la forma no ionizada presenta solamente una débil actividad de bloqueo del canal. Esta dependencia del pH resulta clínicamente relevante, porque el líquido extracelular de los tejidos inflamados suele ser relativamente ácido, y esos tejidos son, por tanto, ligeramente resistentes a los anestésicos locales.

Un análisis más profundo de la acción de los anestésicos locales (v. Strichartz y Ritchie, 1987) demostró que muchos de estos fármacos tienen la propiedad de *bloquear* los canales de sodio de una manera «*dependiente del uso*» y que también participan en cierta medida en el control de estos canales. La dependencia del uso significa que, cuanto mayor sea el número de canales abiertos, mayor será el bloqueo. Se trata de una característica importante de la acción de muchos antiarrítmicos de clase I (capítulo 21) y antiepilépticos (capítulo 45), y se debe a que la molécula bloqueadora penetra en el canal con mucha mayor facilidad cuando este se encuentra abierto que cuando está cerrado. Además, para anestésicos locales que se disocian rápidamente del canal, el bloqueo solo se produce a elevadas frecuencias de descarga del potencial de acción, cuando el tiempo entre los potenciales de acción es demasiado breve para que tenga lugar la disociación del canal. El canal puede encontrarse en tres estados funcionales: reposo, abierto o inactivado (v. capítulo 4).

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

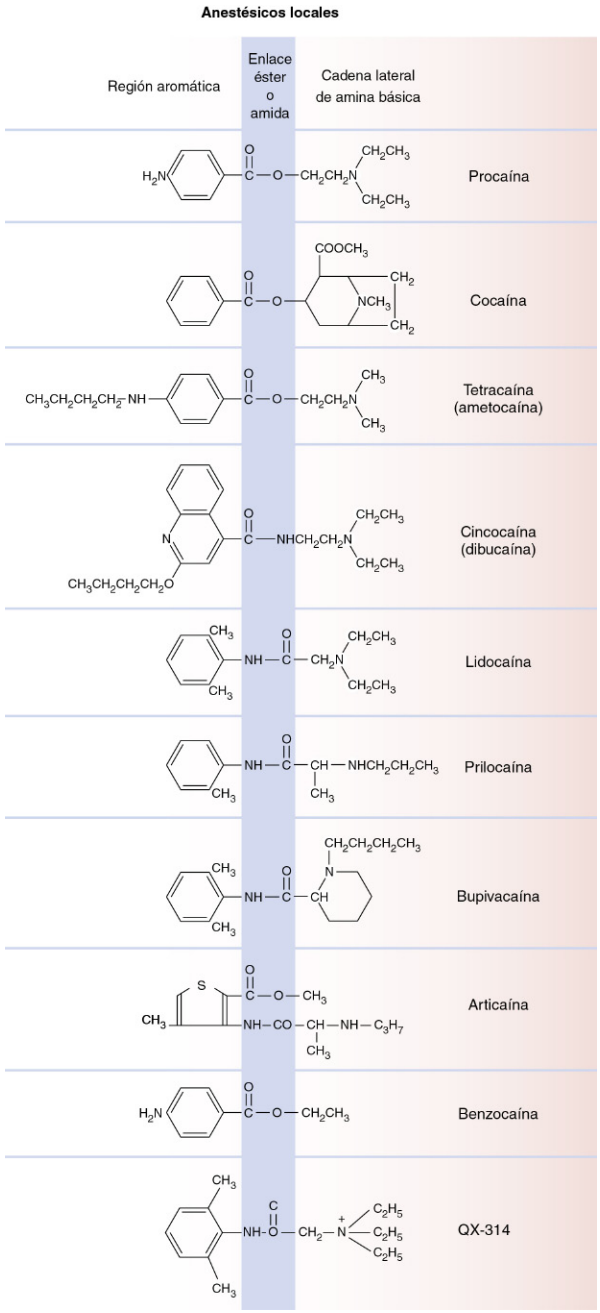


Fig. 43.1 Estructuras de los anestésicos locales. La estructura general de las moléculas de los anestésicos locales consta de un grupo aromático (izquierda), un grupo éster o amida (sombreado azul) y un grupo amina (derecha).

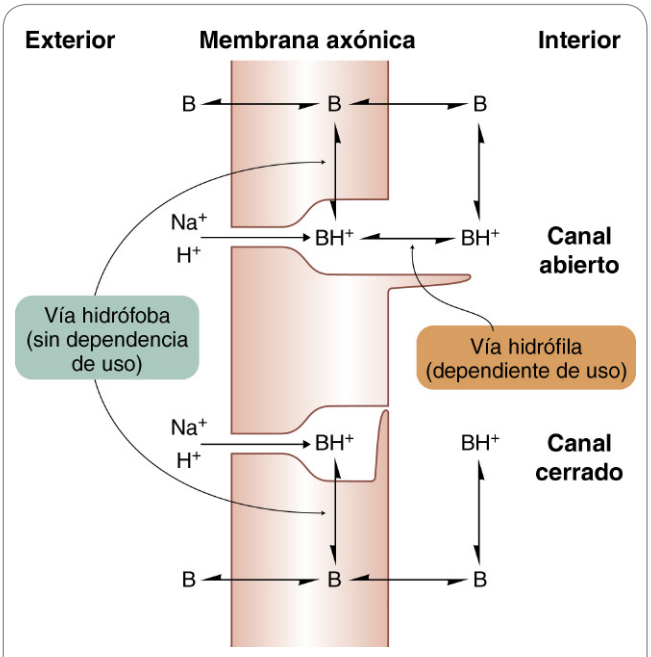


Fig. 43.2 Interacción entre los anestésicos locales y los canales de sodio. Al sitio de bloqueo en el canal puede accederse a través de la compuerta abierta del canal en la superficie interna de la membrana, como hacen los radicales cargados BH^+ (vía hidrófila), o directamente desde la membrana, como hacen los radicales sin carga B (vía hidrófoba).

Muchos anestésicos locales se unen más firmemente cuando el canal se encuentra inactivo. Por tanto, en presencia de un anestésico local y para un potencial de membrana determinado, el equilibrio entre los canales inactivados y en reposo se desplazará a favor del estado inactivado, y este factor contribuye al efecto bloqueante global al reducir el número de canales disponibles para abrirse, y mediante la prolongación del período refractario posterior al potencial de acción. El paso de un tren de potenciales de acción, por ejemplo cuando se aplica un estímulo doloroso a un nervio sensitivo, hace que los canales alternen entre el estado abierto y el inactivado: ambos tienen más probabilidad de unirse a moléculas del anestésico local que el estado de reposo; así pues, los dos mecanismos contribuyen a la dependencia del uso, lo que explica en parte por qué es posible bloquear la transmisión del dolor más eficazmente que otras modalidades sensitivas.

Los anestésicos locales de aminas cuaternarias solo actúan cuando se aplican en el interior de la membrana y los canales han de circular a través de su estado abierto unas cuantas veces antes de que se produzca el efecto de bloqueo. Con los anestésicos locales de aminas terciarias, el bloqueo puede desarrollarse incluso si los canales no están abiertos, y es probable que la molécula que induce el bloqueo (sin carga eléctrica) pueda llegar al canal, bien directamente desde la fase de membrana o bien a través de la compuerta abierta (v. fig. 43.2). La importancia relativa de estas dos vías de bloqueo –la vía hidrófoba a través de la membrana y la vía hidrófila a través de la parte interna del canal– varía en función de la liposolubilidad del fármaco.

Los anestésicos locales ejercen una serie de efectos sobre otros canales iónicos, así como sobre proteínas de señalización de membrana e intracelulares. La importancia de estas acciones para el efecto anestésico local no se conoce aún con precisión (v. Yanagidate y Stricharz, 2007).

En general, los anestésicos locales bloquean con mayor facilidad la conducción en las fibras de diámetro pequeño que en las de mayor diámetro. Dado que los impulsos nociceptivos viajan por las fibras Aδ y C (capítulo 42), el bloqueo de la sensación dolorosa es mayor que el de otros tipos de sensibilidad (tacto, propiocepción, etc.). Los axones motores, de diámetro mayor, son relativamente resistentes a la acción de estas sustancias. Las diferencias de sensibilidad entre las distintas fibras nerviosas, aunque son fáciles de medir de manera experimental, no tienen gran importancia en la práctica y rara vez es posible provocar un bloqueo de la sensación dolorosa sin afectar también a otros tipos de sensibilidad.

Como su nombre indica, los anestésicos locales se usan principalmente para producir bloqueos nerviosos locales. En concentraciones bajas también pueden suprimir la descarga espontánea del potencial de acción en las neuronas sensitivas que ocurre en el dolor neuropático. Las propiedades de cada uno de los anestésicos locales se resumen en la tabla 43.1.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 43.1 Propiedades de los anestésicos locales

Fármaco	Comienzo	Duración	Penetración en el tejido	Semivida plasmática (h)	Principales efectos adversos	Observaciones
Cocaína	Medio	Media	Buena	~1	Efectos cardiovasculares y sobre el SNC debidos al bloqueo de la captación de aminas	Se utiliza rara vez, solo en aerosol para las vías respiratorias altas
Procaína	Medio	Corta	Mala	<1	SNC: inquietud, temblor, ansiedad, a veces convulsiones seguidas de depresión respiratoria Aparato cardiovascular: bradicardia y disminución del gasto cardíaco; vasodilatación, que puede dar lugar a colapso circulatorio	El primer fármaco sintetizado Ha dejado de usarse
Lidocaína	Rápido	Media	Buena	~2	Como la procaína, pero con menos tendencia a producir efectos en el SNC	Ampliamente utilizada en anestesia local También se usa por vía intravenosa para tratar arritmias ventriculares, aunque ya no es de primera elección (capítulo 21)
Mepivacaína	Rápido	Media	Buena	~2	Como la procaína	Menor vasodilatación (puede administrarse sin un vasoconstrictor)
Tetracaína (ametocaína)	Muy lento	Larga	Moderada	~1	Como la lidocaína	Se usa sobre todo en la anestesia raquídea y corneal
Bupivacaína	Lento	Larga	Moderada	~2	Como la lidocaína, pero con mayor cardiotoxicidad	Muy utilizada debido a la larga duración de su acción La ropivacaína es similar, con menos cardiotoxicidad La levobupivacaína, de reciente introducción, produce menos cardiotoxicidad y depresión respiratoria que la formulación racémica, bupivacaína
Prilocaína	Medio	Media	Moderada	~2	Sin actividad vasodilatadora Puede producir metahemoglobinemia	Muy utilizada, pero no en anestesia obstétrica debido al riesgo de metahemoglobinemia neonatal
Articaína	Rápido	Corta	Buena	0,5	Como la lidocaína	Utilizada en odontología Aunque su estructura química contiene una amida, también presenta un grupo éster en una cadena lateral (v. fig. 43.1) La hidrólisis de la cadena lateral inactiva el fármaco

SNC, sistema nervioso central.

EFECTOS ADVERSOS

Cuando se aplican anestésicos locales en la clínica, sus principales efectos adversos son los relacionados con el sistema nervioso central (SNC) y el sistema cardiovascular (v. tabla 43.1). Su acción sobre el corazón también se aprovecha para tratar arritmias cardíacas (v. capítulo 21). Aunque los anestésicos locales suelen administrarse de modo que se intenta evitar su extensión a otras partes del cuerpo, en última instancia se absorben pasando a la circulación sistémica. También pueden ser inyectados en venas o arteriolas de forma accidental.

Casi todos los anestésicos locales originan una mezcla de efectos estimulantes y depresores del SNC. Los efectos depresores predominan cuando la concentración plasmática es baja, mientras que en concentraciones elevadas predominan los estimuladores, lo que se traduce en inquietud, temblor y, en ocasiones, convulsiones, asociadas a efectos subjetivos que van desde la confusión a la agitación extrema. Dosis mayores

Acción de los anestésicos locales

- Los anestésicos locales impiden la generación de potenciales de acción mediante el bloqueo de los canales de sodio.
- Los anestésicos locales son moléculas con un grupo hidrófobo aromático y una amina básica.
- Los anestésicos locales son bases débiles que actúan en su forma catiónica, pero deben llegar a su lugar de acción atravesando la vaina nerviosa y la membrana axónica en su forma no ionizada.
- Muchos anestésicos locales muestran dependencia del uso (la profundidad del bloqueo aumenta con la frecuencia de los potenciales de acción). Esto se debe a que:
  - Las moléculas anestésicas acceden al canal con mayor facilidad cuando este se encuentra abierto.
  - Las moléculas anestésicas tienen mayor afinidad por los canales inactivos que por los que están en reposo.
- La dependencia del uso es importante especialmente en relación con los efectos antiarrítmicos y antiepilépticos de los bloqueadores de los canales de sodio.
- Los anestésicos locales bloquean la conducción en los nervios periféricos en el orden siguiente: pequeños axones mielinizados, axones amielinizados, grandes axones mielinizados. Por tanto, el bloqueo afecta primero a la transmisión nociceptiva y simpática.
- El bloqueo de los canales de sodio en el músculo cardíaco y en las neuronas del SNC es utilizado en el tratamiento de las arritmias cardíacas (capítulo 21) y en el de la epilepsia (capítulo 45).

llevan a la depresión profunda del SNC y a la muerte por depresión respiratoria. El único anestésico local con efectos distintos sobre el SNC es la **cocaína** (v. capítulo 48), que causa euforia en dosis muy inferiores a las asociadas a otros efectos en el SNC. Esta acción guarda relación con su efecto específico sobre la captación de monoaminas, una propiedad de la que carecen los demás anestésicos locales. La **procaína** es la que tiene mayores probabilidades de provocar efectos centrales adversos, por lo que, en la clínica, ha sido sustituida por la **lidocaína** y la **prilocaína.** Los estudios realizados con la **bupivacaína,** un anestésico local de acción prolongada y uso generalizado que se presenta como una mezcla racémica de dos isómeros ópticos, indican que sus efectos cardíacos y sobre el SNC se deben sobre todo al isómero *S*(+). El isómero *R*(–) **(levobupivacaína)** presenta un margen de seguridad mayor.

Los efectos cardiovasculares de los anestésicos locales se deben en gran medida a depresión miocárdica, bloqueo de la conducción y vasodilatación. Es probable que la reducción de la contractilidad del miocardio sea una consecuencia indirecta de la inhibición de la corriente de Na^+ en el músculo cardíaco (v. capítulo 21). A su vez, la disminución resultante de la $[Na^+]_i$ reduce los depósitos intracelulares de Ca^{2+} (v. capítulo 4) y, por tanto, la fuerza de la contracción. La interferencia en la conducción auriculoventricular puede provocar un bloqueo cardíaco parcial o completo, además de otros tipos de arritmias. La **ropivacaína** es menos cardiotóxica que la bupivacaína.

La vasodilatación, que afecta sobre todo a las arteriolas, obedece en parte a un efecto directo sobre el músculo liso vascular y en parte a la inhibición del sistema nervioso simpático. Esto provoca una disminución de la presión arterial, que puede ser brusca y hasta mortal. La cocaína es una excepción en lo que se refiere a los efectos cardiovasculares, gracias a su capacidad para inhibir la recaptación de noradrenalina (v. capítulos 14 y 48), lo que potencia la actividad simpática, produciendo taquicardia, elevación del gasto cardíaco, vasoconstricción y aumento de la presión arterial.

En ocasiones, los anestésicos locales producen reacciones de hipersensibilidad que suelen adoptar la forma de dermatitis alérgica; las reacciones anafilácticas agudas son raras. Otros efectos adversos específicos de fármacos concretos son la irritación de mucosas (cocaína) y la metahemoglobinemia (con dosis altas de prilocaína, debido a la producción de un metabolito tóxico).

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS

Los anestésicos locales son muy variables en cuanto a la rapidez con que penetran en los tejidos, rapidez que, cuando se inyectan, afecta a la velocidad con que causan el bloqueo nervioso y a la rapidez de comienzo y recuperación de la anestesia (v. tabla 43.1; v. Becker y Reed, 2012). También influyen en su utilidad como anestésicos de superficie cuando se aplican en mucosas.

La mayoría de los anestésicos locales unidos a un éster (p. ej., **tetracaína**) se hidrolizan con rapidez gracias a la acción de la colinesterasa plasmática y su semivida en la sangre es corta. La procaína (que ahora se utiliza muy poco) se hidroliza a ácido *p*-aminobenzoico, un precursor del folato que interfiere en el efecto antibacteriano de las sulfamidas (v. capítulo 51). Los unidos a amidas (p. ej., lidocaína y prilocaína) se metabolizan en el hígado, en general mediante *N*-desalquilación y no por rotura del enlace con la amida, y sus metabolitos suelen poseer actividad farmacológica.

La **benzocaína** es un anestésico local peculiar de muy baja solubilidad, que se utiliza como polvo seco para limpiar úlceras cutáneas dolorosas o en forma de pastillas para la garganta. Se libera con lentitud y consigue una anestesia superficial de larga duración.[1]

En la tabla 43.2 se resumen las vías de administración, las aplicaciones y los efectos adversos más importantes de los anestésicos locales.

La mayor parte de los anestésicos locales ejercen una acción vasodilatadora directa, que aumenta la velocidad de absorción a la circulación sistémica, con el consiguiente incremento de su posible toxicidad y reducción de la acción anestésica local. La **adrenalina** o la **felipresina,** un análogo de la vasopresina de acción corta (v. capítulo 33) se pueden añadir a las soluciones de anestésicos de inyección local con objeto de provocar vasoconstricción. La adrenalina absorbida en la circulación puede provocar efectos cardiovasculares adversos, como taquicardia y vasoconstricción, y la felipresina puede causar vasoconstricción coronaria. El uso de ambas en pacientes con enfermedades cardiovasculares está contraindicado.

NUEVOS ENFOQUES

El bloqueo de subtipos específicos de canales de sodio se considera una estrategia terapéutica prometedora para diversos procesos clínicos, como la epilepsia (v. capítulo 45), las enfermedades neurodegenerativas y el ictus (v. capítulo 40), el dolor neuropático (v. capítulo 42) y las miopatías. A medida que avancen nuestros conocimientos de la implicación de subtipos específicos de canales de sodio en las distintas situaciones fisiopatológicas, también aumentará la probabilidad de desarrollar bloqueantes selectivos para utilizar en situaciones clínicas diferentes.

[1]La benzocaína también se usa en los preservativos «de efecto retardante» para retrasar la eyaculación.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 43.2 Métodos de administración, aplicaciones y efectos adversos de los anestésicos locales

Método	Aplicaciones	Fármacos	Observaciones y efectos adversos
Anestesia superficial	Nariz, boca, árbol bronquial (en general en forma de aerosol), córnea, vía urinaria, útero (histeroscopia) No es muy eficaz en la piel[a]	Lidocaína, tetracaína (ametocaína), dibucaína, benzocaína	Riesgo de toxicidad sistémica con concentraciones elevadas y cuando se utilizan en áreas grandes
Anestesia por infiltración	Inyección directa en los tejidos para alcanzar las ramas y las terminaciones nerviosas Se usa en cirugía menor	La mayoría	Suelen añadirse adrenalina o felipresina como vasoconstrictores (no en los dedos, por temor a provocar una lesión isquémica del tejido) Solo es adecuada para áreas pequeñas; de lo contrario, el riesgo de toxicidad sistémica es importante
Anestesia regional intravenosa	Los AL se inyectan por vía intravenosa en situación distal a un manguito de presión colocado para interrumpir el flujo de sangre; su eficacia se mantiene hasta que se restablece la circulación Se usan en cirugía de las extremidades	Sobre todo lidocaína, prilocaína	Riesgo de toxicidad sistémica si el manguito se retira prematuramente; el riesgo es pequeño cuando se deja inflado durante al menos 20 min
Anestesia por bloqueo nervioso	Los AL se inyectan cerca del tronco nervioso (p. ej., plexo braquial, nervios intercostales o dentales) para conseguir una anestesia periférica Se emplea en cirugía, odontología y analgesia	La mayoría	Se necesitan menos dosis de AL que para la anestesia por infiltración Es importante la colocación precisa de la aguja El comienzo de la anestesia puede ser lento La adición de un vasoconstrictor puede prolongar la duración de la anestesia
Anestesia raquídea[b]	Los AL se inyectan en el espacio subaracnoideo (que contiene al líquido cefalorraquídeo) para que actúen sobre las raíces nerviosas y la médula espinal En ocasiones se formula junto con glucosa («hiperbaricidad») para controlar la propagación del AL inclinando al paciente Usada en cirugía de abdomen, pelvis y piernas Es posible emplear solo AL o con un anestésico general para reducir el estrés Controla bien el dolor postoperatorio	Sobre todo lidocaína	Los riesgos más importantes son la bradicardia y la hipotensión (debida al bloqueo simpático) y la depresión respiratoria (debida a los efectos sobre el nervio frénico o el centro respiratorio); pueden evitarse minimizando la propagación craneal Es frecuente la retención urinaria postoperatoria (bloqueo de los impulsos eferentes autónomos pélvicos)
Anestesia epidural[c]	Los AL se inyectan en el espacio epidural para bloquear las raíces nerviosas Los mismos usos que la anestesia raquídea y en el parto	Sobre todo lidocaína, bupivacaína	Efectos adversos similares a los de la anestesia raquídea pero menos probables, porque la propagación longitudinal del AL es más limitada Retención urinaria postoperatoria habitual

AL, anestésico local.
[a]La anestesia de superficie no funciona bien en la piel, aunque se ha desarrollado una mezcla no cristalina de lidocaína y prilocaína (mezcla eutéctica de anestésicos locales o EMLA) para su aplicación cutánea, con la que se logra una anestesia completa en alrededor de 1 h. La lidocaína está disponible en una formulación en parche que se aplica a la piel para reducir el dolor en trastornos tales como la neuralgia postherpética (culebrilla).
[b]El uso de la anestesia raquídea está disminuyendo a expensas de la administración epidural.
[c]La administración intratecal o epidural de AL en combinación con un opioide (v. capítulo 42) produce una analgesia más eficaz que la lograda con el opioide aislado. La concentración necesaria de AL es pequeña, insuficiente para producir una anestesia apreciable u otros efectos secundarios. El mecanismo de esta sinergia se desconoce, pero se ha demostrado que el método es útil para tratar el dolor.

▼Los anestésicos locales con carga no atraviesan la membrana plasmática, de modo que, si se aplican al exterior de los nervios, no inhiben la descarga de potenciales de acción. No obstante, pueden entrar a las células a través del poro de canales TRP, como el TRPV1 (v. capítulo 42). Puesto que los canales TRPV1 están localizados principalmente en neuronas sensitivas que transportan información de dolor, esto suscita la posibilidad de aplicar un anestésico local con carga, como QX-314, junto con un activador del TRPV1, permitiendo así que el anestésico local entre y bloquee los canales de sodio exclusivamente en las neuronas nociceptivas, impidiendo así la sensación dolorosa sin afectar a nervios motores, autónomos ni otros nervios sensitivos.

OTROS FÁRMACOS QUE ACTÚAN SOBRE LOS CANALES DE SODIO

TETRODOTOXINA Y SAXITOXINA

▼La tetrodotoxina (TTX) es producida por una bacteria marina y se acumula en los tejidos de un pez venenoso del Pacífico, el pez fugu (un tipo de pez globo). Se trata de una especie que es considerada una exquisitez en la cocina japonesa, en parte como consecuencia de la sensación de hormigueo que se percibe después de comer su carne. No obstante, para servirlo en restaurantes, el cocinero encargado

Efectos adversos y farmacocinética de los anestésicos locales

- Los anestésicos locales son ésteres o amidas. Los ésteres se hidrolizan rápidamente por las esterasas plasmáticas y tisulares, y las amidas se metabolizan en el hígado. Su semivida plasmática suele ser corta, de 1-2 h.
- Los efectos adversos se deben sobre todo al paso de los anestésicos locales a la circulación sistémica.
- Los principales efectos adversos consisten en:
  - Efectos sobre el sistema nervioso central: agitación, confusión, temblores que progresan a convulsiones y depresión respiratoria.
  - Efectos cardiovasculares: depresión miocárdica y vasodilatación con descenso de la presión arterial.
  - En ocasiones, reacciones de hipersensibilidad.
- La rapidez de penetración en los tejidos de los anestésicos locales es variable y también lo es la duración de su acción. La **lidocaína** penetra en los tejidos con facilidad, lo que permite su aplicación en la superficie; la duración de la acción de la **bupivacaína** es especialmente prolongada.

de prepararlo ha de estar acreditado como experto en eliminar los órganos tóxicos, fundamentalmente el hígado y los ovarios, para que el consumo del pescado sea seguro. A pesar de ello la intoxicación accidental por consumo de pez fugu es bastante frecuente. En archivos históricos de travesías marinas abundan las referencias a ataques de debilidad grave, que evoluciona a parálisis total y muerte, causados por la ingestión de pez fugu. Se planteó la posibilidad de que los polvos que se emplean en las prácticas de vudú para inducir el estado de trance en los «zombis» pudieran contener TTX, aunque esta hipótesis es objeto de controversia.

La saxitoxina (STX) es el producto de otro microorganismo marino que a veces prolifera en cantidades enormes, llegando incluso a colorear el agua del mar y a provocar el fenómeno de la «marea roja». En esos casos, los mariscos pueden acumular la toxina y hacerse tóxicos para el ser humano.

A diferencia de los anestésicos locales convencionales, estas toxinas solo actúan desde fuera de la membrana. Ambas son moléculas complejas que poseen un grupo guanidinio de carga positiva. El ión guanidinio entra en los canales de sodio sensibles al voltaje y esta porción de la molécula de TTX o STX se aloja en el poro, mientras que el resto de la molécula bloquea su entrada externa. Por la forma en la que bloquea los canales de sodio, la TTX puede compararse con el corcho de una botella de champán. A diferencia de los anestésicos locales, con la TTX y la STX no existen interacciones entre las reacciones de compuerta y bloqueo, y su unión y disociación son independientes de que los canales se encuentren cerrados o abiertos. Algunos canales de sodio sensibles al voltaje expresados en el músculo cardíaco o regulados al alza en las neuronas sensitivas en el dolor neuropático (p. ej., $Na_v1.5$, $Na_v1.8$ y $Na_v1.9$) son relativamente insensibles a la TTX (v. capítulo 42).

Ni la TTX ni la STX pueden utilizarse en la clínica como anestésicos locales, pues su obtención a partir de sus exóticas fuentes es cara y penetran mal en los tejidos al ser escasamente liposolubles. Sin embargo, han desempeñado un papel importante en la investigación relacionada con el aislamiento y la clonación de los canales de sodio (v. capítulo 4).

FÁRMACOS QUE ACTÚAN SOBRE LA COMPUERTA DEL CANAL DE SODIO

▼ Varias sustancias modifican la compuerta del canal de sodio y *favorecen* su apertura (v. Hille, 2001). Entre ellas se encuentran varias toxinas, muchas derivadas de venenos de la piel de la rana (p. ej., batracotoxina), el escorpión o la anémona marina, y otras son alcaloides vegetales como la **veratridina** o insecticidas como el DDT y las piretrinas. Facilitan la activación del canal de sodio, de forma que este se abre con potenciales negativos más próximos al potencial de reposo normal; también inhiben la inactivación, por lo que los canales no se cierran cuando la membrana permanece despolarizada. En consecuencia, la membrana se hace hiperexcitable y el potencial de acción se prolonga. Primero aparecen descargas espontáneas, pero las células acaban por quedar permanentemente despolarizadas y no responden a la excitación. Todas estas sustancias afectan al corazón produciendo extrasístoles y otras arritmias que pueden culminar en fibrilación; también ocasionan descargas espontáneas de nervios y músculos, con aparición de sacudidas y convulsiones. La elevada liposolubilidad de las sustancias como el DDT explica su eficacia como insecticidas, ya que se absorben con facilidad a través de los tegumentos. Los compuestos de este tipo son útiles como herramientas experimentales para el estudio de los canales de sodio, pero carecen de utilidad clínica.

Aplicaciones clínicas de los anestésicos locales

- Los anestésicos locales se pueden infiltrar en los tejidos blandos (p. ej., las encías) o bloquear un nervio o plexo nervioso.
- La administración simultánea de un vasoconstrictor (p. ej., **adrenalina**) prolonga el efecto local.
- Los fármacos liposolubles (p. ej., **lidocaína**) se absorben por las mucosas y se emplean como anestésicos superficiales.
- La **bupivacaína** tiene una acción de inicio lento, pero de duración larga. A menudo se utiliza para el bloqueo epidural (p. ej., para conseguir un bloqueo epidural continuo durante el parto) y en la anestesia raquídea. Su isómero **levobupivacaína** resulta menos cardiotóxico si se administra de forma inadvertida en el interior de un vaso sanguíneo.

BIBLIOGRAFÍA Y LECTURAS RECOMENDADAS

Becker, D.E., Reed, K.L., 2012. Local anesthetics: review of pharmacological considerations. Anesth. Progr 59, 90-102. (*Brief review of LA pharmacology from a dental perspective*)

Hille, B., 2001. Ionic channels of excitable membranes. Sinauer, Sunderland. (*Excellent, clearly written textbook for those wanting more than the basic minimum*)

Ragsdale, D.R., McPhee, J.C., Scheuer, T., Catterall, W.A., 1994. Molecular determinants of state-dependent block of Na^+ channels by local anesthetics. Science 265, 1724-1728. (*Use of site-directed mutations of the sodium channel to show that local anaesthetics bind to residues in the S6 transmembrane domain*)

Strichartz, G.R., Ritchie, J.M., 1987. The action of local anaesthetics on ion channels of excitable tissues. Handb. Exp. Pharmacol. 81, 21-52. (*Excellent review of actions of local anaesthetics – other articles in the same volume cover more clinical aspects*)

Yanagidate, F., Stricharz, G.R., 2007. Local anesthetics. Handb. Exp. Pharmacol 177, 95-127. (*Review of sodium-channel block by local anaesthetics and description of other actions of these drugs that might also be important*)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

44 Ansiolíticos e hipnóticos

RESUMEN

En el presente capítulo se analizan la naturaleza de la ansiedad y los fármacos con los que se trata (ansiolíticos), así como los fármacos empleados para combatir el insomnio (hipnóticos). Históricamente, se ha registrado cierto solapamiento entre estos dos grupos, debido a que los antiguos ansiolíticos inducían cierto grado de sedación y somnolencia. Sin embargo, los ansiolíticos más recientes presentan un efecto sedante mucho menor, y los hipnóticos introducidos en los últimos tiempos carecen de efectos ansiolíticos específicos. Muchos de los fármacos actualmente empleados para tratar la ansiedad se desarrollaron, y aún se utilizan, para tratar otros trastornos, como la depresión (capítulo 47), la epilepsia (capítulo 45) y la esquizofrenia (capítulo 46). Aquí nos centraremos en su uso como ansiolíticos.

NATURALEZA Y TRATAMIENTO DE LA ANSIEDAD

La respuesta normal de temor ante estímulos que suponen una amenaza tiene diversos componentes; entre ellos se incluyen los comportamientos defensivos, los reflejos autónomos, el despertar, el estado de alerta, la secreción de glucocorticoides y las emociones negativas. En los estados de ansiedad, estas reacciones se producen con antelación, independientemente de los acontecimientos externos. El límite entre un estado de ansiedad «patológico» y uno «normal» no está claro, pero podría establecerse en el punto en el cual los síntomas interfieren en las actividades productivas habituales. El término «ansiedad» se aplica a diversos trastornos. Una división útil de los trastornos de ansiedad, que ayuda a explicar por qué los diversos tipos de ansiedad responden de manera diferente a fármacos distintos, es la que distingue entre: a) los trastornos que implican *miedo* (ataques de pánico y fobias), y b) los que conllevan una sensación más general de *ansiedad* (a menudo clasificados como trastornos de ansiedad general).

Entre los trastornos de ansiedad reconocidos clínicamente se cuentan los siguientes:

- *Trastorno de ansiedad generalizada* (un estado constante de ansiedad excesiva, sin ninguna razón u origen claro).
- *Trastorno de ansiedad social* (miedo a encontrarse e interactuar con otras personas).
- *Fobias* (miedos intensos a objetos o situaciones específicas, p. ej., serpientes, espacios abiertos, volar).
- *Trastorno de pánico* (ataques súbitos de miedo incontenible, asociados a síntomas somáticos pronunciados, como sudoración, taquicardia, dolor torácico, temblor o sensación de ahogo). Tales ataques pueden inducirse, incluso en personas normales, con infusión de lactato sódico y parecen tener un componente genético.
- *Trastorno de estrés postraumático* (ansiedad desencadenada por el recuerdo de experiencias estresantes ocurridas en el pasado).
- *Trastorno obsesivo-compulsivo* (conducta compulsiva de tipo ritual dirigida por una ansiedad irracional, p. ej., por miedo a la contaminación).

En el DSM-5[1] pueden consultarse descripciones extensas de los trastornos de ansiedad.

Es necesario subrayar que el tratamiento de este tipo de trastornos implica generalmente un abordaje psicológico, además del tratamiento farmacológico. A lo largo de la última década, el tratamiento de la ansiedad ha pasado de basarse en el uso de fármacos ansiolíticos/hipnóticos tradicionales (p. ej., benzodiacepinas y barbitúricos) a emplear una variedad de fármacos que también se utilizan en otros trastornos del sistema nervioso central (SNC) (p. ej., antidepresivos, antiepilépticos y antipsicóticos) o agonistas de los receptores de 5-hidroxitriptamina $(5\text{-HT})_{1A}$ (p. ej., buspirona), que carecen de efecto hipnótico. Por otro lado, las benzodiacepinas, aun siendo ansiolíticos eficaces, tienen el inconveniente de que producen efectos adversos, como amnesia, e inducen tolerancia y dependencia física, además de consumirse como sustancias estupefacientes. Además, no son eficaces en el tratamiento de cualquier tipo de depresión que curse con ansiedad. En cualquier caso, los antidepresivos y la **buspirona** requieren un plazo de 3 semanas o más para mostrar algún efecto terapéutico y han de tomarse de manera continuada, mientras que las benzodiacepinas pueden ser útiles en pacientes que necesitan tratamiento agudo, ya que reducen la ansiedad en unos 30 min y pueden tomarse según las necesidades del momento.

En los últimos años se han comercializado bebidas «relajantes», que no requieren receta médica y que contienen neurotransmisores del SNC, precursores de los mismos u hormonas y aminoácidos, sin que se haya constatado su eficacia.[2]

VALORACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANSIOLÍTICA

MODELOS ANIMALES DE ANSIEDAD

Además del componente subjetivo (emocional) de la ansiedad humana, existen efectos conductuales y fisiológicos medibles, y que también se observan en animales de experimentación. En términos biológicos, la ansiedad induce una particular forma de inhibición conductual, generada en respuesta a nuevos estímulos ambientales de amenaza o dolor. En animales, esta inhibición puede adoptar la forma de inmovilidad o de supresión de una respuesta conductual, como la de presionar una palanca para obtener alimento (v. más adelante). Una rata colocada en un entorno que no le es familiar suele responder manteniéndose inmóvil, aunque alerta, durante un tiempo (inhibición conductual), lo que corresponde a una «ansiedad» inducida por el entorno extraño. Esta inmovilidad disminuye cuando se le administran fármacos ansiolíticos. El «laberinto elevado en cruz» es un modelo de prueba muy utilizado (fig. 44.1). Dos brazos horizontales de la cruz están cerrados, mientras que los otros dos quedan abiertos. Normalmente, las ratas pasan la mayor parte del tiempo en los brazos cerrados y

[1]DSM-5: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, quinta edición 2013. American Psychiatric Association, Washington, DC.
[2]Dado que las bebidas «relajantes» se clasifican como suplementos dietéticos, no son sometidas a las mismas pruebas de eficacia y seguridad que los medicamentos (v. editorial en *Nature Neuroscience*, 2012, vol. 15, pág. 497).

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

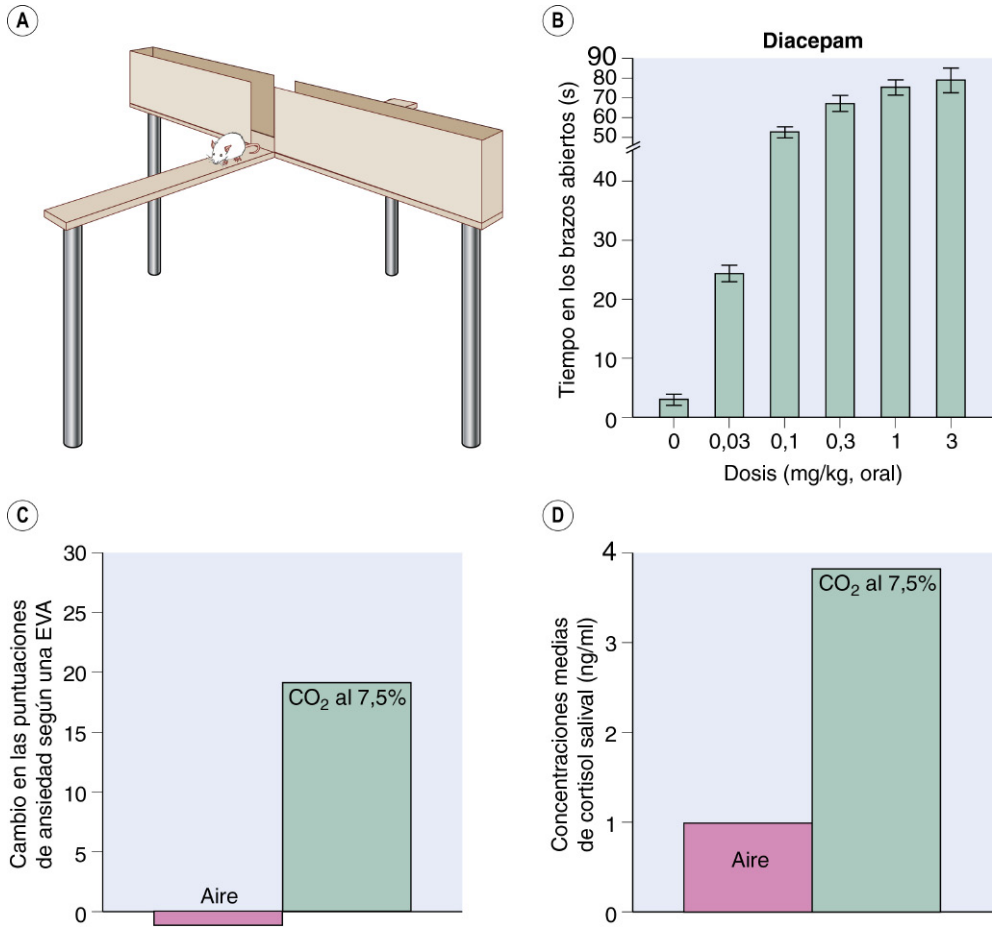


Fig. 44.1 **Pruebas de ansiedad.** [**A**] Ilustración del laberinto elevado en cruz, con brazos abiertos y cerrados. [**B**] Efecto del diacepam sobre el tiempo que las ratas pasan en los brazos abiertos del laberinto. Cada barra representa el tiempo en que las ratas se mueven por los brazos abiertos durante una prueba de 5 min. [**C**] y [**D**] Efecto sobre la ansiedad de la exposición durante 20 min a CO_2 al 7,5%, medida según una escala visual analógica (EVA) y según las concentraciones salivales de cortisol en humanos. *([B], datos tomados de Kapus et al. 2008 Psychopharmacology 198, 2231-2241; [C] y [D], datos tomados de Seddon et al. 2011 J Psychopharmacol 25, 43-51.)*

evitan los abiertos (por temor a caer o a ser atacadas). Cuando se les administran ansiolíticos, aumenta el tiempo que pasan en los brazos abiertos y el número de veces que entran en uno de ellos, pero sin un incremento de la actividad motora.

También es posible utilizar pruebas de conflicto. Por ejemplo, una rata entrenada para presionar una palanca repetidas veces con la finalidad de obtener un grano de pienso normalmente alcanza una tasa de respuesta elevada y constante. Es entonces cuando se introduce un elemento de conflicto: a intervalos, indicados por una señal acústica, la presión sobre la palanca va acompañada de un «castigo» ocasional, en forma de ligera descarga eléctrica, además de la recompensa del grano de pienso. Lo normal es que la rata deje de presionar la palanca cuando suena la señal (inhibición conductual), con objeto de evitar la descarga. Cuando se le administra un ansiolítico, disminuye este efecto inhibidor y la rata continúa presionando la palanca a pesar del «castigo». Otros tipos de fármacos psicotrópicos o analgésicos no son eficaces en esta prueba. Otros experimentos confirman que los ansiolíticos afectan al grado de inhibición conductual generado por la «situación de conflicto», y no se limitan simplemente a elevar el umbral de dolor.

Algunos de los modelos «de ansiedad» miden más el miedo que la ansiedad general, que es la que se produce en el ser humano en ausencia de estímulos específicos. Para desarrollar nuevos ansiolíticos es importante contar con pruebas en animales que permitan evaluar la eficacia en humanos, por lo que se está dedicando una notable inventiva al desarrollo y validación de dichas pruebas (v. Ramos, 2008).

PRUEBAS EN HUMANOS

Basándose en cuestionarios estándar cumplimentados por pacientes, se han habilitado diversas pruebas para determinar «escalas de ansiedad» subjetivas. Las reacciones galvánicas cutáneas, una forma de medir la secreción de sudor, también se emplean para evaluar la ansiedad. Se han desarrollado pruebas neuropsicológicas destinadas a estudiar sesgos emocionales y de atención asociados a la respuesta a caras y palabras emotivas. En muchas personas, es posible inducir una experiencia similar a un ataque de pánico aumentando la concentración de CO_2 en el aire respirado, generalmente con respiración prolongada de CO_2 al 7,5% o con una sola inhalación de CO_2 al 35% (v. fig. 44.1). Estas pruebas han confirmado la eficacia de numerosos fármacos ansiolíticos, aunque el tratamiento con placebo también arroja respuestas muy significativas.

Una versión humana de la prueba de conflicto descrita anteriormente consiste en sustituir dinero por el grano de pienso y el

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Medición de la actividad ansiolítica

- Las pruebas conductuales en animales se basan en la medición de la inhibición conductual (considerada como reflejo de la «ansiedad») en respuesta a los conflictos o la novedad.
- Las pruebas para fármacos ansiolíticos en el ser humano utilizan escalas de puntuación psiquiátrica o mediciones de las respuestas autónomas, como la respuesta galvánica cutánea.
- Tales pruebas permiten distinguir los ansiolíticos (benzodiacepinas, **buspirona,** etc.) de los sedantes (p. ej., barbitúricos).

uso de descargas eléctricas graduales como castigo. Como ocurre con las ratas, la administración de diacepam aumenta la frecuencia con la que se presiona un botón para obtener dinero durante los períodos en los que se aplica el castigo, si bien los sujetos no refirieron variación alguna en el carácter doloroso de la descarga eléctrica.

FÁRMACOS UTILIZADOS PARA TRATAR LA ANSIEDAD

Los principales grupos de fármacos (v. la revisión de Hoffman y Mathew, 2008) son los siguientes:

- Antidepresivos (v. capítulo 47 para más detalles). Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (5-HT) (ISRS; p. ej., **fluoxetina, paroxetina** y **sertralina**) y los inhibidores de la recaptación de serotonina/noradrenalina (IRSN; p. ej., **venlafaxina** y **duloxetina**) son eficaces contra trastornos de ansiedad generalizada, fobias, y trastornos de ansiedad social y estrés postraumático. Los antidepresivos más antiguos (antidepresivos tricíclicos [ADT] e inhibidores de la monoaminooxidasa [IMAO]) también resultan eficaces, aunque un perfil más bajo de efectos secundarios favorece el uso de ISRS. Estos presentan la ventaja adicional de reducir la depresión, con frecuencia asociada a la ansiedad.
- **Benzodiacepinas.** Utilizadas para tratar la ansiedad aguda. Las que se emplean en el tratamiento de la ansiedad tienen una semivida biológica larga (tabla 44.1). Pueden coadministrarse durante la estabilización de pacientes tratados con ISRS. Existen algunas pruebas de que, en trastornos de pánico, la combinación de una benzodiacepina con un ISRS es mejor que este último solo.
- **Buspirona.** Este agonista de los receptores 5-HT_{1A} sirve para tratar el trastorno de ansiedad generalizada, pero no las fobias o el trastorno de ansiedad social.
- Los antiepilépticos **gabapentina, pregabalina, tiagabina, valproato** y **levetiracetam** (v. capítulo 45) también son eficaces en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada.
- Ciertos antipsicóticos atípicos (v. capítulo 46), como la **olanzapina,** la **risperidona,** la **quetiapina** y la **ciprasidona,** son eficaces en ciertas formas de ansiedad, incluidos los trastornos de ansiedad generalizada y de estrés postraumático.
- Antagonistas de los receptores β-adrenérgicos (p. ej., **propranolol**; capítulo 14). Estos fármacos se utilizan en el tratamiento de ciertas formas de ansiedad, particularmente cuando síntomas físicos como sudoración, temblor y taquicardia resultan problemáticos.[3] Su eficacia depende del bloqueo de las respuestas simpáticas periféricas, más que de sus efectos centrales.

Los fármacos antidepresivos (capítulo 47), antiepilépticos (capítulo 45), antipsicóticos (capítulo 46), antagonistas de receptores β-adrenérgicos (capítulo 14) y antihistamínicos (capítulo 26) se tratan con detalle en otras partes de este libro. El análisis de la actividad ansiolítica de los ISRS se expone en la sección dedicada a la buspirona (v. más adelante). Aquí nos centraremos en aquellos fármacos cuya indicación principal es la ansiedad.

Clases de ansiolíticos

- Los antidepresivos (ISRS, IRSN, ADT e IMAO; v. capítulo 47) son eficaces ansiolíticos.
- Las benzodiacepinas se emplean para tratar la ansiedad aguda y el insomnio.
- La **buspirona** es un agonista de los receptores 5-HT_{1A} con actividad ansiolítica, pero escaso efecto sedante.
- Ciertos antiepilépticos (p. ej., **gabapentina, pregabalina, tiagabina, valproato** y **levetiracetam**) tienen propiedades ansiolíticas.
- Algunos antipsicóticos atípicos son útiles para tratar ciertas formas de ansiedad, pero presentan efectos adversos significativos.
- Los antagonistas de los receptores β-adrenérgicos se usan fundamentalmente para reducir los síntomas físicos de la ansiedad (temblor, palpitaciones, etc.); no tienen efectos sobre el componente afectivo.

BENZODIACEPINAS Y AFINES

▼ La primera benzodiacepina, el **clordiacepóxido,** fue sintetizada por casualidad en 1961. El insólito anillo de siete componentes se obtuvo como resultado de una reacción química que no funcionó como cabía esperar en los laboratorios Hoffman-La Roche. Su inesperada actividad farmacológica fue reconocida en una prueba rutinaria de cribado y, en poco tiempo, las benzodiacepinas se convirtieron en los medicamentos más ampliamente prescritos de la farmacopea.

La estructura química básica de las benzodiacepinas consta de un anillo de siete elementos unido a un anillo aromático, con cuatro posibles sustituciones que pueden ser modificadas sin pérdida de actividad. Se han realizado pruebas con miles de compuestos y, actualmente, son alrededor de 20 los que están disponibles para uso clínico, los más importantes de los cuales se enumeran en la tabla 44.1. En general son similares en cuanto a sus acciones farmacológicas, aunque se ha referido cierto grado de selectividad. Por ejemplo, algunos de ellos, como el **clonacepam,** presentan actividad anticonvulsiva, con efectos sedantes menos pronunciados. Desde el punto de vista clínico, las diferencias en el comportamiento farmacocinético de las distintas benzodiacepinas (v. tabla 44.1) son más importantes que las de sus perfiles de actividad. Se han descubierto fármacos con estructura similar, como el **flumacenilo** (v. más adelante), que antagonizan los efectos de las benzodiacepinas.

El término «benzodiacepina» hace referencia a una estructura química característica. Fármacos como el **zolpidem** y la **zopiclona,** así como el **abecarnilo** –una β-carbolina (no autorizada para uso clínico)–, tienen estructuras químicas diferentes y, por consiguiente, no son benzodiacepinas. Sin embargo, se estudian junto a ellas porque se unen a los mismos sitios, designados a menudo como «receptores de benzodiacepinas».

[3]Los β-bloqueantes son usados a veces por actores y músicos para atenuar los síntomas del miedo escénico, mientras que su utilización por parte de los jugadores de billar para minimizar el temblor está prohibido, por considerarse una práctica antideportiva.

Tabla 44.1 Características de las benzodiacepinas en el ser humano

Fármaco(s)	Semivida del compuesto original (h)	Metabolito activo	Semivida del metabolito (h)	Duración global de la acción	Aplicaciones principales
Midazolam[a]	2-4	Derivado hidroxilado	2	Ultracorta (<6 h)	Hipnótico Anestésico intravenoso
Zolpidem[b]	2	No	–	Ultracorta (~4 h)	Hipnótico
Loracepam, oxacepam, temacepam, lormetacepam	8-12	No	–	Corta (12-18 h)	Ansiolítico, hipnótico
Alprazolam	6-12	Derivado hidroxilado	6	Media (24 h)	Ansiolítico, antidepresivo
Nitracepam	16-40	No	–	Media	Ansiolítico
Diacepam, clordiacepóxido	20-40	Nordacepam	60	Larga (24-48 h)	Ansiolítico, relajante muscular Diacepam usado como anticonvulsivo
Fluracepam	1	Desmetilfluracepam	60	Larga	Ansiolítico
Clonacepam	50	No	–	Larga	Anticonvulsivo, ansiolítico (especialmente para manías)

[a]Otra benzodiacepina de acción corta, el triazolam ha sido retirada del mercado en el Reino Unido por sus efectos secundarios.
[b]El zolpidem no es una benzodiacepina, pero actúa de manera similar. La zopiclona y el zaleplón son similares.

MECANISMO DE ACCIÓN

Las benzodiacepinas actúan selectivamente sobre los receptores de $GABA_A$ (v. capítulo 38), que median la transmisión sináptica inhibidora en el sistema nervioso central. Este grupo de fármacos potencian la respuesta al GABA facilitando la apertura de los canales de cloruro activados por dicho transmisor (v. capítulo 38, fig. 38.5). Se unen específicamente a un sitio regulador en el receptor, distinto de los sitios de unión a GABA (v. fig. 44.3), y actúan alostéricamente para aumentar la afinidad del GABA por el receptor. Los registros de canal único muestran aumento en la frecuencia de la apertura de canales para una concentración dada de GABA, pero no revelan cambios en la conductancia o el tiempo medio de apertura, lo que concuerda con un efecto sobre la unión de GABA más que sobre el mecanismo de apertura del canal. Las benzodiacepinas no afectan a receptores de otros aminoácidos, como la glicina o el glutamato (fig. 44.2).

▼ El receptor $GABA_A$ es un canal iónico activado por ligando (v. capítulo 3), consistente en una estructura pentamérica de diferentes subunidades, siendo las principales α, β y γ (v. capítulo 38). El receptor $GABA_A$ debe en realidad considerarse como una familia de receptores, ya que hay seis subtipos diferentes de subunidades α, tres subtipos de β y tres de γ. Aunque el número potencial de combinaciones es elevado, hay algunas que predominan en el cerebro del adulto (v. capítulo 38). Las diversas combinaciones tienen lugar en distintas áreas del cerebro, tienen distintas funciones fisiológicas y muestran sutiles diferencias en sus propiedades farmacológicas.

Las benzodiacepinas se unen al receptor en la interfase entre las subunidades α y γ, aunque solo a receptores que contengan subunidades γ2 y α1, α2, α3 o α5. Se han empleado estudios genéticos para analizar las funciones de las respectivas subunidades en los diferentes efectos conductuales de las benzodiacepinas. El análisis conductual de ratones con varias mutaciones de subunidades de receptores $GABA_A$ indica que los receptores que contienen subunidades α1 median los efectos anticonvulsivos, sedantes/hipnóticos y adictivos, pero no el efecto ansiolítico de las benzodiacepinas, mientras que los receptores que contienen subunidades α2 median el efecto ansiolítico, los que contienen subunidades α2, α3 y α5 la relajación muscular, y los que contienen subunidades α1 y α5 los efectos amnésicos (Tan et al., 2011).

En este contexto, parece evidente que el siguiente paso debía consistir en desarrollar fármacos selectivos para las distintas subunidades.

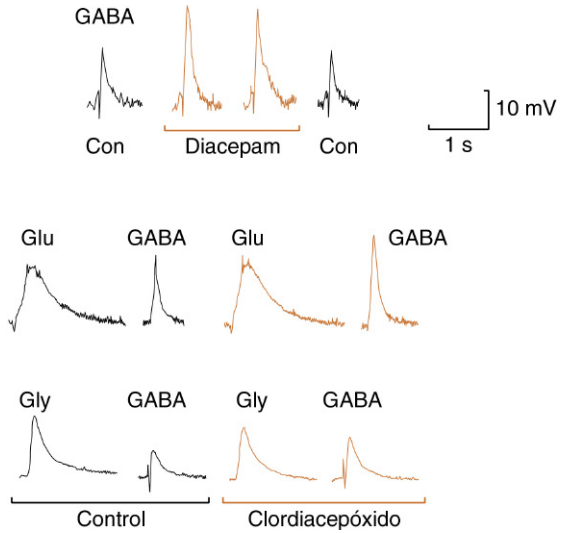


Fig. 44.2 Efecto potenciador de las benzodiacepinas y del clordiacepóxido sobre la acción del GABA. Los fármacos se aplicaron mediante iontoforesis a neuronas de médula espinal de ratón mantenidas en cultivo, con micropipetas situadas cerca de las células. Se hiperpolarizó la membrana a –90 mV y se cargaron las células con Cl^- procedente de los microelectrodos de registro, con lo que los aminoácidos inhibidores (GABA y glicina, Gly) y los excitadores (glutamato, Glu) indujeron respuestas despolarizantes. El efecto potenciador del diacepam se limitó a las respuestas al GABA, sin afectación de las respuestas al glutamato y la glicina. Con, control.

Desafortunadamente, dicha tarea ha resultado difícil, debido a la similitud estructural de los sitios de unión de las benzodiacepinas en las distintas subunidades α. La selectividad para las subunidades α de algunas benzodiacepinas se muestra en la tabla 44.2. Se espera que la eficacia selectiva en los receptores que contenían subunidades α2 produjera fármacos ansiolíticos que carecieran de efectos de sedación

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 44.2 Selectividad para subunidades α del receptor $GABA_A$ de algunas benzodiacepinas con uso terapéutico

Fármaco	Selectividad para subunidades
Diacepam	α1, α2, α3, α4, α5, α6
Flunitracepam	α1, α2, α5
Midazolam	α1, α2, α3, α4, α5, α6
Zolpidem	α1
Flumacenilo	Antagonista en α1, α2, α3, α4, α5, α6

Adaptado de Tan KR, Rudolph U, Lüscher C 2011 Hooked on benzodiazepines: $GABA_A$ receptor subtypes and addiction. Trends Neurosci 34, 188-197.

o amnesia. No obstante, tales compuestos no se han integrado aún en la terapéutica humana (Skolnick, 2012). La **pagoclona,** que según se ha referido es agonista puro de α3 y agonista parcial de α1, α2 y α5, posee escasa o nula acción sedante o amnésica.

Los sitios periféricos de unión a benzodiacepinas, no asociados a receptores GABA, están presentes en numerosos tejidos, y consisten en una proteína conocida como *proteína translocadora,* localizada principalmente en las membranas mitocondriales.

ANTAGONISTAS Y AGONISTAS INVERSOS DE LAS BENZODIACEPINAS

Los antagonistas competitivos de las benzodiacepinas fueron descubiertos en 1981. El más conocido de ellos es el flumacenilo, del que originalmente se notificó que carecía por sí mismo de efectos sobre la conducta o sobre las convulsiones inducidas por fármacos, aunque más tarde se observó que presentaba cierta actividad «ansiogénica» y proconvulsiva. El flumacenilo se usa para revertir el efecto de la sobredosis de benzodiacepinas (normalmente solo cuando hay depresión respiratoria grave) o para revertir el efecto de benzodiacepinas como el midazolam, empleado en técnicas de cirugía menor. El flumacenilo actúa de manera rápida y eficaz cuando se administra por inyección, aunque su efecto dura apenas unas 2 h, por lo que la somnolencia tiende a reaparecer. En ocasiones, el flumacenilo induce convulsiones, más frecuentes en pacientes tratados con antidepresivos tricíclicos (capítulo 47). Los informes que indican que mejora el estado mental de los pacientes con hepatopatía grave (encefalopatía hepática) e intoxicación alcohólica no se han confirmado en ensayos controlados, aunque los agonistas inversos parciales parecen eficaces en modelos animales de encefalopatía hepática (Ahboucha y Butterworth, 2005).

▼El término *agonista inverso* (capítulo 2) se aplica a fármacos que se unen a los receptores de benzodiacepinas y ejercen el efecto opuesto al de las benzodiacepinas convencionales, produciendo aumento de la ansiedad y convulsiones. El etil-β-carbolina-3-carboxilato (βCCE) y el inhibidor de la unión a diacepam (v. más adelante), así como ciertos análogos de las benzodiacepinas, muestran actividad de agonista inverso. Es posible (fig. 44.3) explicar estos complejos procesos en términos del modelo de dos estados expuesto en el capítulo 2, postulando que el receptor de benzodiacepinas existe con dos conformaciones distintas, una sola de las cuales [A] puede unirse a las moléculas de GABA y abrir el canal de cloruro. La otra conformación [B] no se une al GABA. Normalmente, en ausencia de ligandos de receptores de benzodiacepinas, hay equilibrio entre las dos conformaciones y existe sensibilidad al GABA, aunque es submáxima. Los agonistas de las benzodiacepinas (p. ej., diacepam) tienden a unirse preferentemente a la conformación [A], desplazando el equilibrio en su favor y aumentando la sensibilidad al GABA. Los agonistas inversos se unen selectivamente a [B] y tienen el efecto contrario. Por su parte, los antagonistas competitivos se unen en igual medida a [A] y a [B] y, en consecuencia, no alteran el equilibrio conformacional, aunque antagonizan el efecto tanto de agonistas como de agonistas inversos.

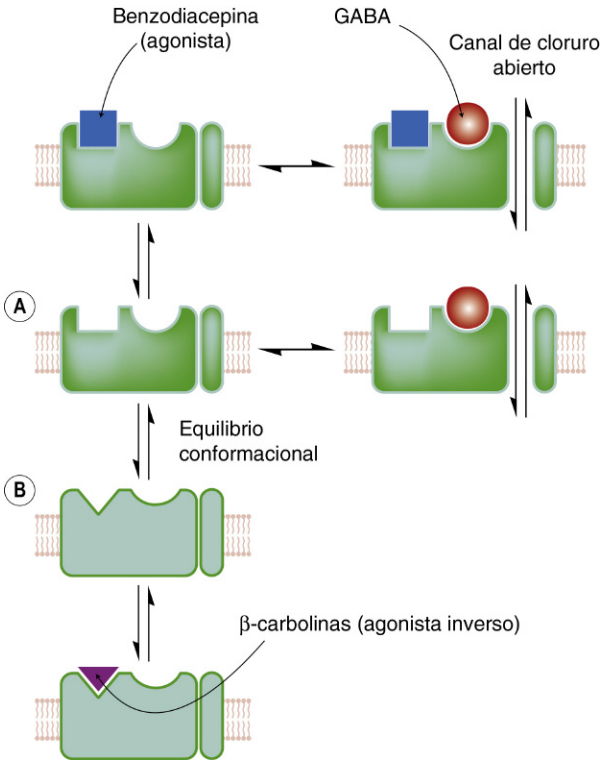


Fig. 44.3 Modelo de interacción benzodiacepina/receptor GABA. Se postula que los agonistas, antagonistas y agonistas inversos de las benzodiacepinas se unen a un sitio en el receptor GABA distinto del sitio de unión al GABA. Existe un equilibrio conformacional entre los estados que el receptor de benzodiacepinas adopta para unir agonistas [**A**] y agonistas inversos [**B**]. En este último caso, la afinidad del receptor por el GABA disminuye notablemente, por lo que el canal de cloruro permanece cerrado.

EFECTOS FARMACOLÓGICOS Y APLICACIONES CLÍNICAS

Los principales efectos de las benzodiacepinas son los siguientes:

- Reducción de la ansiedad y la agresividad.
- Inducción del sueño (v. apartado sobre hipnóticos, más adelante).
- Reducción del tono muscular.
- Efecto anticonvulsivo.
- Amnesia anterógrada.

Reducción de la ansiedad y la agresividad

Las benzodiacepinas exhiben efectos ansiolíticos en pruebas en animales, según se ha indicado, y ejercen también un pronunciado efecto de «amansamiento», permitiendo un manejo más fácil de los animales.[4] Con la posible excepción del alprazolam (v. tabla 44.1), las benzodiacepinas no presentan efectos antidepresivos. Paradójicamente, en ciertas personas generan aumento de la irritabilidad y la agresividad. Este fenómeno parece especialmente significativo en el fármaco de acción ultracorta triazolam (retirado en el Reino Unido y otros países), y en general es

[4]Ello depende de las especies. Por ejemplo, los felinos pueden tornarse más excitables, como un compañero de uno de los autores pudo comprobar, muy a su pesar, al intentar sedar a un tigre en el zoológico de Baltimore.

más frecuente en compuestos de acción corta. Es probable que ello se deba al síndrome de abstinencia de las benzodiacepinas, común a toda esta clase de fármacos (v. más adelante), pero más acentuado en aquellos cuyo efecto desaparece con rapidez.

En la actualidad, las benzodiacepinas se emplean principalmente para tratar los estados de ansiedad agudos y urgencias conductuales, y durante técnicas como la endoscopia. También se aplican como medicación previa a la cirugía (tanto médica como odontológica). En estas circunstancias, sus propiedades ansiolíticas, sedantes y amnésicas pueden ser beneficiosas. El midazolam intravenoso se usa en inducción de la anestesia (v. capítulo 41).

Reducción del tono muscular

Las benzodiacepinas reducen el tono muscular mediante su acción sobre los receptores $GABA_A$ del SNC, fundamentalmente en la médula espinal.

El incremento del tono muscular es una característica frecuente en estados de ansiedad en humanos y contribuye al desarrollo de molestias y dolores, incluida la cefalea, que a menudo afectan a pacientes con ansiedad. Por ello, el efecto relajante de las benzodiacepinas resulta de utilidad clínica. Sin embargo, cuando se administran por vía intravenosa en anestesia o cuando se utilizan como estupefacientes, estos fármacos pueden causar obstrucción de las vías respiratorias. Otros usos clínicos de los relajantes musculares se tratan en el capítulo 13.

Efectos anticonvulsivos

Todas las benzodiacepinas ejercen actividad anticonvulsiva en animales de experimentación. Son muy eficaces contra las convulsiones inducidas químicamente por **pentilentetrazol, bicuculina** y medicamentos similares, que actúan bloqueando los receptores $GABA_A$ (v. capítulos 38 y 45), pero dicha eficacia es menor frente a convulsiones inducidas eléctricamente.

El clonacepam (v. tabla 44.1), el **diacepam** y el **loracepam** se usan para tratar la epilepsia (capítulo 45). Pueden administrarse por vía intravenosa para controlar las convulsiones, potencialmente mortales, del estado epiléptico. El diacepam también puede administrarse por vía rectal a niños, con objeto de controlar las convulsiones agudas. Se desarrolla tolerancia frente a la acción anticonvulsiva de las benzodiacepinas (v. más adelante).

Amnesia anterógrada

Las benzodiacepinas impiden el recuerdo de acontecimientos vividos mientras se está bajo su influencia, efecto no observado en otros depresores del SNC. Esto permite la realización de procedimientos invasivos o quirúrgicos menores sin que tales actuaciones dejen un recuerdo desagradable en la memoria. En este sentido, el **flunitracepam** tiene mala fama por haberse utilizado en casos de agresión sexual, pues con frecuencia las víctimas no pueden recordar exactamente lo sucedido durante el ataque.

Se cree que la amnesia se debe a la unión de las benzodiacepinas a receptores $GABA_A$ que contienen la subunidad α5. Los ratones con el gen de α5 inactivado muestran un fenotipo de aprendizaje y memoria mejorado, lo que abre la posibilidad de que un agonista inverso selectivo para la subunidad α5 sea potenciador de la memoria.

¿HAY UN MEDIADOR ENDÓGENO SIMILAR A LAS BENZODIACEPINAS?

▼A pesar de la investigación científica al respecto, sigue sin encontrarse respuesta a la pregunta de si existen o no ligandos endógenos para los receptores de benzodiacepinas, y cuya función sería regular la acción del GABA.

A menudo se indica que el **flumacenilo** produce respuestas tanto *in vivo* como *in vitro* en ausencia de benzodiacepinas exógenas, para avalar el hecho de que existe una activación de los receptores de benzodiacepinas por parte de uno o más ligandos endógenos. Aunque el flumacenilo se describió originalmente como antagonista neutro, es posible que desarrolle actividad de agonista o de agonista inverso en algunos subtipos de receptores $GABA_A$ (dependiendo de la subunidad α presente), o en ciertos cuadros patológicos en los que estos receptores se hayan modificado.

Se han aislado varios compuestos endógenos que actúan sobre los receptores de benzodiacepinas, como las *β-carbolinas* (p. ej., el βCCE), estructuralmente relacionadas con el triptófano, y el *inhibidor de la unión a diacepam,* un péptido de 10 kDa. Queda abierta la cuestión de si estas moléculas existen en el cerebro (es decir, si son endógenas) o si se generan durante los procedimientos experimentales necesarios para su extracción de los tejidos. Es interesante reseñar que tanto el βCCE como el inhibidor de la unión a diacepam ejercen efectos opuestos a los de las benzodiacepinas, es decir, que son agonistas inversos, inhiben la apertura de los canales de cloruro por parte del GABA y, en animales, ejercen efectos ansiogénicos y proconvulsivos. También se ha propuesto que las propias benzodiacepinas pueden estar presentes de forma natural en el cerebro, si bien no se ha esclarecido el origen de estos compuestos ni cómo se produce su biosíntesis. En la actualidad no hay acuerdo general sobre la identidad y la función de los ligandos endógenos para los receptores de benzodiacepinas. Otros posibles moduladores endógenos de los receptores $GABA_A$ son los metabolitos de los esteroides, aunque estos se unen a un sitio distinto del de las benzodiacepinas (v. capítulo 38).

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS

Las benzodiacepinas se absorben bien cuando se administran por vía oral, alcanzando normalmente una concentración plasmática máxima en 1 h. Algunas (p. ej., oxacepam, loracepam) son de absorción más lenta. Se unen intensamente a las proteínas plasmáticas y su alta liposolubilidad hace que muchas de ellas se acumulen gradualmente en la grasa corporal. Aunque normalmente se administran por vía oral, también se utilizan las vías intravenosa (p. ej., el diacepam en el estado epiléptico o el midazolam en la anestesia) o rectal. La inyección intramuscular a menudo da lugar a una absorción lenta.

Todas las benzodiacepinas son metabolizadas y finalmente excretadas por la orina como glucurónidos. La duración de su acción es muy variable, y pueden diferenciarse compuestos de acción corta, intermedia o prolongada (v. tabla 44.1). La duración influye en su uso: así, las de acción corta son útiles como hipnóticos, con escaso efecto de resaca al despertar, mientras que las de acción más larga se utilizan más como ansiolíticos y anticonvulsivos. Varias de ellas se convierten en metabolitos activos, como el *N*-desmetildiacepam **(nordacepam),** con una semivida de unas 60 h, y que es responsable de la tendencia de muchas benzodiacepinas a producir efectos acumulativos y «de resaca» prolongados cuando se administran repetidamente. Los compuestos de acción corta son los que se metabolizan directamente por conjugación con glucuronato. La figura 44.4 ilustra la acumulación gradual y la lenta desaparición del nordacepam del plasma de una persona a la que se administra diacepam a diario durante 15 días.

▼La edad avanzada afecta a la velocidad de las reacciones oxidativas en mayor medida que a la velocidad de las reacciones de conjugación. Por tanto, el efecto de las benzodiacepinas de acción prolongada tiende a aumentar con la edad, y es frecuente que se desarrollen de manera insidiosa somnolencia y confusión.[5]

EFECTOS ADVERSOS

Pueden dividirse en:

- Efectos tóxicos por sobredosis aguda.
- Efectos adversos durante el uso terapéutico normal.
- Tolerancia y dependencia.

[5]A los 91 años de edad, la abuela de uno de los autores comenzó a experimentar crecientes pérdidas de memoria y a presentar comportamientos extraños, y se daba el caso de que había venido tomando nitracepam para el insomnio durante años. Para vergüenza eterna del autor, fue un sagaz médico de atención primaria quien diagnosticó el problema. La supresión del nitracepam produjo una mejoría espectacular.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

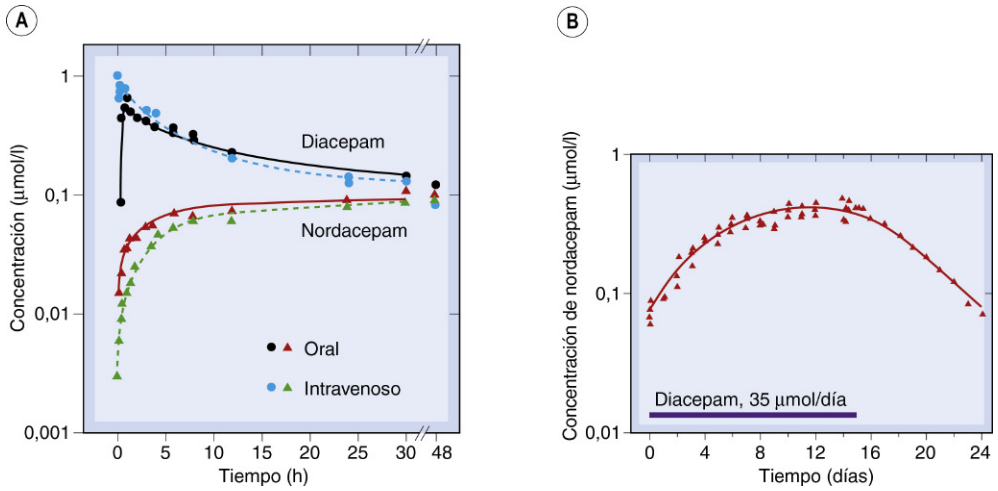


Fig. 44.4 Farmacocinética del diacepam en humanos. [**A**] Concentraciones de diacepam y nordacepam tras una única dosis oral o intravenosa. Obsérvese la lenta desaparición de ambas sustancias tras las primeras 20 h. [**B**] Acumulación de nordacepam durante 2 semanas de administración diaria de diacepam, y reducción lenta (semivida de unos 3 días) tras el cese de la administración. *(Datos tomados de Kaplan SA et al. 1973 J Pharmacol Sci 62, 1789.)*

Toxicidad aguda

La sobredosis aguda de benzodiacepinas es considerablemente menos peligrosa que la de otros ansiolíticos/hipnóticos. Dado que estos fármacos se utilizan a menudo en intentos de suicidio, ello supone una importante ventaja. En la sobredosis, las benzodiacepinas causan un sueño prolongado, sin depresión grave de la respiración o la función cardiovascular. No obstante, en presencia de otros depresores del SNC, en particular de alcohol, las benzodiacepinas pueden causar depresión respiratoria grave, incluso potencialmente mortal. Se trata de un problema frecuente cuando estos fármacos se consumen como estupefacientes (v. capítulos 49 y 58). Si se dispone de un antagonista eficaz, como el flumacenilo, es posible contrarrestar los efectos de la sobredosis aguda,[6] lo cual no es posible con la mayoría de los depresores del SNC.

Efectos secundarios durante el uso terapéutico

Los principales efectos secundarios de las benzodiacepinas son somnolencia, confusión, amnesia y deterioro de la coordinación, que afecta considerablemente a las habilidades manuales, como la conducción de vehículos. Las benzodiacepinas potencian el efecto depresor de otros fármacos, incluido el alcohol, de un modo más que aditivo. La duración prolongada e impredecible de la acción de muchas benzodiacepinas es importante en lo que respecta a sus efectos secundarios. Las de acción prolongada, como el nitracepam, ya no se emplean como hipnóticos, e incluso las de acción corta, como el loracepam, pueden producir, al día siguiente, una merma considerable en el rendimiento laboral y en la capacidad de conducción.

Tolerancia y dependencia

Todas las benzodiacepinas dan lugar a tolerancia (es decir, a un incremento gradual de la dosis necesaria para producir el efecto requerido), así como a dependencia, que es su principal inconveniente. Comparten estas propiedades con otros sedantes. La tolerancia parece deberse a un cambio en el receptor, pero no se conoce bien el mecanismo preciso. Podría deberse a una pérdida selectiva de receptores $GABA_A$ con la subunidad α2 (Jacob et al., 2012).

En los receptores, el grado de tolerancia depende tanto del número de receptores ocupados (es decir, de la dosis) como de la duración de la ocupación (variable según el uso terapéutico). En consecuencia, cuando las benzodiacepinas se utilizan de manera continuada para tratar la epilepsia, se desarrolla una pronunciada tolerancia, mientras que esta es menor en cuanto a la inducción del sueño, ya que la persona permanece relativamente libre del fármaco durante el día. No se sabe bien en qué medida se desarrolla tolerancia al efecto ansiolítico.

Las benzodiacepinas producen dependencia, lo que supone un importante problema. En humanos, el cese brusco del tratamiento con benzodiacepinas después de semanas o meses causa un incremento de rebote de la ansiedad, además de temblores, mareos, acúfenos, pérdida de peso y alteraciones del sueño por aumento del sueño REM (v. más adelante). Se recomienda retirar gradualmente las benzodiacepinas, disminuyendo poco a poco la dosis. En estudios animales se detecta una débil tendencia a la autoadministración de benzodiacepinas. La abstinencia tras la administración crónica causa síntomas físicos, como nerviosismo, temblor, pérdida de apetito y, a veces, convulsiones.[7] Tanto en animales como en humanos, el síndrome de abstinencia es de desarrollo más lento que en el caso de los opioides, probablemente por la larga semivida plasmática de la mayoría de las benzodiacepinas. En el caso del diacepam, los síntomas de abstinencia pueden tardar hasta 3 semanas en manifestarse, mientras que las benzodiacepinas de acción corta dan lugar a efectos de abstinencia más bruscos.

Los síntomas físicos y psicológicos de abstinencia hacen que para los pacientes sea difícil dejar de tomar benzodiacepinas, aunque la dependencia psíquica compulsiva que se prolonga más allá del síndrome de abstinencia físico y que es típica de muchas drogas (capítulo 49) no es en este caso un problema importante.

Uso como estupefaciente

Las benzodiacepinas se usan profusamente como estupefacientes, a menudo combinadas con otras drogas, como opioides o alcohol. La mayor parte de los casos se deben al uso ilícito de las recetas de benzodiacepinas, que inducen una sensación de calma y atenuación de la ansiedad, descrita por los consumidores como un estado de ensoñación que los aísla de la

[6] En la práctica suele dejarse que los pacientes afectados duerman, debido al riesgo de convulsiones por flumacenilo; sin embargo, este fármaco es útil para descartar el coma por otras causas.

[7] Los síntomas de abstinencia pueden ser más graves. Un pariente de uno de los autores, al que se le aconsejó que dejara de tomar benzodiacepinas después de haberlas utilizado durante 20 años, sufrió alucinaciones y, en cierta ocasión, arrancó las cortinas de su habitación, convencido de que estaban en llamas.

realidad. El riesgo de sobredosis aumenta sensiblemente cuando se combinan con alcohol. La tolerancia y la dependencia siguen las pautas comentadas anteriormente.

Benzodiacepinas

- Actúan uniéndose a un sitio específico regulador del receptor $GABA_A$, potenciando el efecto inhibidor del GABA. En diversas regiones del cerebro existen distintos subtipos de receptores $GABA_A$, que difieren en sus efectos funcionales.
- Las benzodiacepinas ansiolíticas son agonistas en su sitio regulador. Otras benzodiacepinas (p. ej., **flumacenilo**) son antagonistas o agonistas inversos débiles, y contrarrestan las acciones de las benzodiacepinas ansiolíticas. Los agonistas inversos (no usados en clínica) son ansiogénicos.
- Los efectos ansiolíticos están mediados por receptores $GABA_A$ que contienen la subunidad $\alpha 2$, mientras que la sedación se debe a los que contienen la subunidad $\alpha 1$.
- Las benzodiacepinas causan:
  - Reducción de la ansiedad y la agresividad.
  - Sedación, que mejora el insomnio.
  - Relajación muscular y pérdida de la coordinación motora.
  - Supresión de las convulsiones (efecto antiepiléptico).
  - Amnesia anterógrada.
- Las diferencias en el perfil farmacológico de las distintas benzodiacepinas son pequeñas; el **clonacepam** parece ejercer una mayor acción anticonvulsiva en proporción con el resto de sus acciones.
- Las benzodiacepinas son activas por vía oral y difieren entre ellas, fundamentalmente en la duración de su acción. Los fármacos de acción corta (p. ej., **loracepam** y **temacepam,** semividas de 8-12 h) son metabolizados a compuestos inactivos y se emplean principalmente como somníferos. Algunos de los fármacos de acción prolongada (p. ej., **diacepam** y **clordiacepóxido**) son convertidos a metabolitos activos de duración larga **(nordacepam).**
- Algunos se administran por vía intravenosa, como el **diacepam** en el estado epiléptico o el **midazolam** en la anestesia.
- El **zolpidem,** de acción corta, no es una benzodiacepina, pero actúa de forma similar y se emplea como hipnótico.
- Las benzodiacepinas son relativamente seguras en caso de sobredosis. Sus principales inconvenientes son su interacción con el alcohol, su efecto prolongado «de resaca», y el desarrollo de tolerancia y dependencia física, y es característico el síndrome de abstinencia tras la retirada del fármaco.

BUSPIRONA

La buspirona se usa para tratar los trastornos de ansiedad generalizada, y es menos eficaz en el control de los ataques de pánico o los estados de ansiedad grave.

Es un agonista parcial de los receptores $5\text{-}HT_{1A}$ (capítulo 15) y se une asimismo a los receptores de dopamina, aunque es probable que sus acciones asociadas a la 5-HT sean importantes en relación con la inhibición de la ansiedad, ya que compuestos experimentales afines (p. ej., ipsapirona y gepirona), altamente específicos para los receptores $5\text{-}HT_{1A}$, muestran una actividad ansiolítica similar en animales de experimentación. Sin embargo, en humanos, la buspirona tarda días o semanas en producir efectos, lo que sugiere un mecanismo de acción más complejo que la simple activación de los receptores $5\text{-}HT_{1A}$. Los ISRS también presentan retraso en la aparición de sus efectos ansiolíticos.

Los receptores $5\text{-}HT_{1A}$ se expresan en el soma y las dendritas de las neuronas que contienen 5-HT, en las que actúan como autorreceptores inhibidores, además de expresarse en otros tipos de neuronas (p. ej., las noradrenérgicas del *locus coeruleus*), donde, junto con otros tipos de receptores de 5-HT (v. capítulo 39), median las acciones postsinápticas de la 5-HT. Los receptores $5\text{-}HT_{1A}$ postsinápticos se expresan de manera sustancial en los circuitos corticolímbicos implicados en el comportamiento emocional. Una teoría que explica el modo en el que la buspirona y los ISRS producen su efecto ansiolítico retardado es que, con el tiempo, inducen desensibilización de los autorreceptores $5\text{-}HT_{1A}$, incrementando la excitación de las neuronas serotoninérgicas y la liberación de 5-HT. Ello explicaría también por qué, al comienzo del tratamiento con estos fármacos, la ansiedad puede empeorar, dada la activación inicial de los autorreceptores $5\text{-}HT_{1A}$ y la inhibición de la liberación de 5-HT. Esta teoría de la desensibilización de los receptores permite predecir que un antagonista de $5\text{-}HT_{1A}$ que bloqueara con rapidez la acción de 5-HT en los autorreceptores $5\text{-}HT_{1A}$ y, en consecuencia, incrementara la liberación de 5-HT, podría ser ansiolítico sin retraso en la aparición del efecto. Se han desarrollado fármacos que combinan el antagonismo para $5\text{-}HT_{1A}$ y las propiedades de los ISRS, pero no se han demostrado eficaces en humanos, tal vez porque bloquean los autorreceptores $5HT_{1A}$ y los receptores postsinápticos, y este último efecto anula la acción beneficiosa del primero. Las concentraciones elevadas de 5-HT también inducen otras adaptaciones postsinápticas. Los receptores $5\text{-}HT_2$ se han visto implicados, y es posible que su regulación a la baja sea importante en la acción ansiolítica. Los fármacos con actividad antagonista de los receptores $5\text{-}HT_2$ y $5\text{-}HT_3$ están siendo objeto de ensayos clínicos para valorar su potencial uso como ansiolíticos.

La buspirona inhibe la actividad de las neuronas noradrenérgicas del *locus coeruleus* (capítulo 39), por lo que interfiere en las reacciones del despertar. Tiene efectos secundarios sustancialmente distintos a los de las benzodiacepinas. No produce sedación ni descoordinación motora, ni se han referido para ella tolerancia o síntomas de abstinencia. Sus principales efectos adversos son náuseas, mareo, cefalea e inquietud, que en general parecen menos problemáticos que los de las benzodiacepinas. La buspirona no suprime el síndrome de abstinencia de las benzodiacepinas, presumiblemente porque actúan a través de un mecanismo distinto. Así pues, cuando se pasa de un tratamiento con benzodiacepinas a otro con buspirona, la dosis de las primeras debe reducirse de manera gradual.

Antidepresivos y agonistas de $5\text{-}HT_{1A}$ como fármacos ansiolíticos

- Los efectos ansiolíticos tardan días o semanas en desarrollarse.
- Antidepresivos (ISRS, IRSN, ADT e IMAO; v. capítulo 47):
  - Tratamientos eficaces para el trastorno de ansiedad generalizada, fobias, trastornos de ansiedad social y trastorno de estrés postraumático.
  - También pueden disminuir la depresión asociada a la ansiedad.
- La **buspirona** es un potente agonista en los receptores $5\text{-}HT_{1A}$:
  - Es un tratamiento eficaz para el trastorno de ansiedad generalizada, pero no para las fobias.
  - Los efectos secundarios parecen ser menos problemáticos que los de las benzodiacepinas; incluyen mareo, náuseas y cefalea, pero no sedación o pérdida de la coordinación.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

OTROS FÁRMACOS POTENCIALMENTE ANSIOLÍTICOS

Además de los mecanismos relacionados con el GABA y la 5-HT antes comentados, hay otros muchos transmisores y hormonas que se han relacionado con la ansiedad y los trastornos de pánico, y entre ellos se cuentan la noradrenalina, el glutamato, el factor liberador de corticotropina, la colecistocinina (CCK), la sustancia P, el neuropéptido Y, la galanina, las orexinas y los neuroesteroides. Se están desarrollando fármacos ansiolíticos específicos de estas dianas (v. Mathew et al., 2009).

Un singular y reciente hallazgo es la constatación de que recuerdos negativos y desagradables que subyacen a los temores no son necesariamente permanentes. Cuando estos recuerdos se reactivan (se rememoran), vuelven transitoriamente a un estado lábil, que puede ser alterado. En humanos, el propranolol administrado antes de dicha reactivación puede borrar los recuerdos negativos (v. Lonergan et al., 2013). Los antagonistas de los receptores NMDA ejercen un efecto similar. La disgregación de los recuerdos desagradables por este medio es la posible base de nuevos tratamientos para el trastorno de estrés postraumático.

Aplicación clínica de fármacos como ansiolíticos



- Los antidepresivos son en la actualidad los principales fármacos usados para tratar la ansiedad, especialmente con asociación a depresión. Sus efectos son de inicio lento (>2 semanas).
- Actualmente las benzodiacepinas suelen limitarse al alivio agudo de la ansiedad grave e incapacitante.
- La **buspirona** (agonista de 5-HT_{1A}) tiene un perfil de efectos adversos distinto del de las benzodiacepinas y mucho menor potencial de generar drogadicción. Su efecto es de inicio lento (>2 semanas). Está autorizada para uso a corto plazo, aunque a veces los especialistas la recetan durante meses.

FÁRMACOS USADOS PARA TRATAR EL INSOMNIO (HIPNÓTICOS)

El insomnio es *transitorio,* en personas que normalmente duermen bien pero que tienen que hacer trabajos por turnos con horarios anómalos o que padecen *jet lag;* también puede presentarse *a corto plazo,* habitualmente debido a enfermedad o alteración emocional; o ser *crónico,* cuando existen causas subyacentes, como ansiedad, depresión, drogadicción, dolor, prurito o disnea. Aunque en la ansiedad y la depresión se debe tratar la alteración psiquiátrica de fondo, la mejora de los patrones del sueño facilita el abordaje del trastorno subyacente. Los fármacos usados en este tipo de alteraciones son:

- Benzodiacepinas. Las benzodiacepinas de acción corta (p. ej., loracepam y temacepam) se usan para tratar el insomnio, puesto que tienen escaso efecto «de resaca». El diacepam, de acción más prolongada, se usa para el insomnio asociado a ansiedad durante el día.
- **Zaleplón, zolpidem** y **zopiclona.** Aunque químicamente diferenciados, estos hipnóticos de acción corta actúan de manera similar a las benzodiacepinas. Carecen de actividad ansiolítica apreciable (v. anteriormente).
- **Clometiazol.** Actúa como modulador alostérico positivo de receptores $GABA_A$, en un sitio distinto del de las benzodiacepinas.
- Agonistas de los receptores de melatonina. La **melatonina** y el **ramelteón** son agonistas en los receptores MT_1 y MT_2 (v. capítulo 39). Resultan eficaces para tratar el insomnio en ancianos y niños autistas.
- Antagonistas de los receptores de la orexina. El **suvorexant** se encuentra en desarrollo como hipnótico. Es un antagonista de los receptores OX_1 y OX_2, que median las acciones de las orexinas, transmisores peptídicos del SNC importantes para el establecimiento del ritmo diurno (v. capítulo 39). Las concentraciones de orexina suelen ser altas durante el día y bajas durante la noche, por lo que el fármaco atenúa el estado de vigilia.
- Los antihistamínicos[8] (v. capítulo 26; p. ej., **difenhidramina** y **prometacina**) pueden emplearse como inductores del sueño. Se incluyen en varios preparados dispensados sin receta. La **doxepina** es un antidepresivo ISRN (v. capítulo 46), con propiedades antagonistas de los receptores H_1 y H_2 de la histamina, utilizado para tratar el insomnio.
- Otros fármacos diversos (p. ej., **hidrato de cloral** y **meprobamato**). Su uso ya no se recomienda, aunque los hábitos terapéuticos tardan en desaparecer, por lo que aún se utilizan ocasionalmente. La **metacualona,** antes empleada como hipnótico y también como estupefaciente, ya no se fabrica.

Inducción del sueño por benzodiacepinas

Las benzodiacepinas reducen el tiempo que transcurre hasta que se concilia el sueño y aumentan la duración total del mismo, aunque este efecto solo se registra en personas que normalmente duermen menos de 6 h por noche. Los fármacos de acción corta (p. ej., zolpidem o temacepam) evitan el efecto «de resaca» al despertar.

▼Sobre la base de mediciones electroencefalográficas, se distinguen diversos niveles de sueño. Particular importancia psicológica tienen

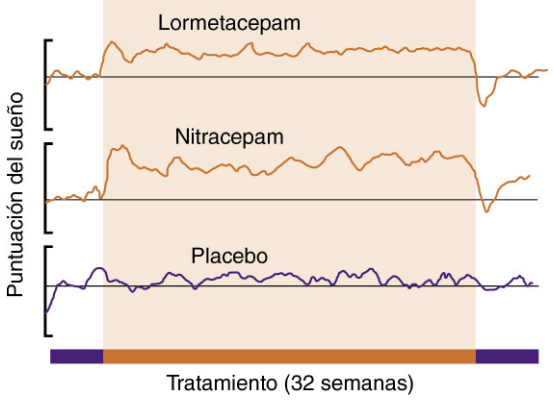


Fig. 44.5 Efectos del tratamiento a largo plazo con benzodiacepinas sobre la calidad del sueño. A 100 personas que dormían mal se les administraron, en condiciones de doble ciego, 5 mg de lormetacepam, 2 mg de nitracepam o placebo, por las noches, durante 24 semanas, con períodos de prueba precedidos y seguidos de 4 semanas de placebo. Se les indicó que definieran, con una escala subjetiva de puntuación, la calidad del sueño cada noche, y los resultados se expresaron como promedio móvil de 5 días. La mejora de la calidad del sueño se mantuvo durante las 24 semanas, y fue seguida de un empeoramiento «de rebote» tras el período de prueba. *(Tomado de Oswald I et al. 1982 Br Med J 284, 860-864.)*

[8]Este es un interesante ejemplo de caso en el que un efecto adverso –sedación no deseada cuando se trata la rinitis alérgica– posteriormente se incorpora al uso terapéutico.

el sueño de movimientos oculares rápidos (REM), asociado a las ensoñaciones, y el sueño de onda lenta, que corresponde al nivel más profundo, en el que el índice metabólico y la secreción de esteroides suprarrenales son mínimos y la secreción de hormona del crecimiento es máxima (v. capítulo 33). La mayoría de los hipnóticos reducen la proporción de sueño REM, aunque las benzodiacepinas afectan a este menos que otros fármacos de este grupo, y el zolpidem menos que ningún otro. La interrupción artificial del sueño REM causa irritabilidad y ansiedad, aun cuando la cantidad total de sueño no disminuya, y el sueño REM es compensado al final del experimento por un aumento de rebote. Ese mismo rebote del sueño REM se observa al final de un período de administración de benzodiacepinas u otros hipnóticos. La proporción de sueño de onda lenta se ve reducida de manera significativa por las benzodiacepinas, aunque la secreción de hormona del crecimiento no resulta afectada.

La figura 44.5 muestra la mejora de las valoraciones subjetivas de la calidad del sueño producida por una benzodiacepina, y la disminución del rebote tras un período de 32 semanas de tratamiento con el fármaco. Es destacable que, aunque en pocos días se produce tolerancia para efectos objetivos como la reducción de la latencia de sueño, ello no es evidente en las valoraciones subjetivas.

No obstante, actualmente, las benzodiacepinas solo se recomiendan para ciclos de tratamiento del insomnio breves. La tolerancia se desarrolla en 1-2 semanas con uso continuado y, al interrumpirlo, se producen insomnio de rebote y abstinencia.

Hipnóticos

- Los fármacos que potencian la acción del GABA en los receptores $GABA_A$ (p. ej., benzodiacepinas, **zolpidem, zopiclona, zaleplón** y **clometiazol**) se usan para inducir el sueño.
- Los fármacos con semividas cortas reducen el efecto de resaca.
- Los antagonistas de los receptores H_1 inducen sedación y sueño.
- Se han desarrollado fármacos con nuevos mecanismos de acción, como agonistas de los receptores de melatonina o de orexina.

Aplicación clínica de los hipnóticos («somníferos»)

- La causa del insomnio debe establecerse antes de administrar hipnóticos. Entre las causas más frecuentes se cuentan el consumo de alcohol o de drogas (v. capítulo 49) y los trastornos físicos o psiquiátricos (especialmente depresión).
- Los antidepresivos tricíclicos (capítulo 47) producen somnolencia, por lo que se puede matar dos pájaros de un tiro si estos compuestos se administran por la noche a los enfermos depresivos con trastornos del sueño.
- El tratamiento óptimo del insomnio crónico pasa a menudo por modificar conductas (p. ej., hacer más ejercicio, no dormir durante el día) en lugar de tomar fármacos.
- Las benzodiacepinas solo deben usarse durante períodos breves (<4 semanas) y para el insomnio grave. Son útiles durante unas pocas noches cuando existan factores transitorios que produzcan insomnio, como un ingreso hospitalario, *jet lag* o una intervención quirúrgica inminente.
- Los fármacos usados para tratar el insomnio son:
  - Las benzodiacepinas (p. ej., **temacepam**) y afines (p. ej., **zolpidem, zopiclona,** que también actúan sobre los receptores de benzodiacepinas).
  - El **hidrato de cloral** y el **triclofós,** antes empleados en niños, pero de uso rara vez justificado.
  - Antihistamínicos sedantes (p. ej., **prometacina**), que producen somnolencia, pero son menos adecuados para tratar el insomnio (v. capítulo 26). Pueden afectar al rendimiento al día siguiente.

BIBLIOGRAFÍA Y LECTURAS RECOMENDADAS

Ahboucha, S., Butterworth, R.F., 2005. Role of endogenous benzodiazepine ligands and their $GABA_A$-associated receptors in hepatic encephalopathy. Metab. Brain Dis. 20, 425-437.

Hoffman, E.J., Mathew, S.J., 2008. Anxiety disorders: a comprehensive review of pharmacotherapies. Mt Sinai J. Med. 75, 248-262. (*Describes the clinical usefulness of various drugs effective against different forms of anxiety*)

Jacob, T.C., Michels, G., Silayeva, L., Haydonm, J., Succol, F., Moss, S.J., 2012. Benzodiazepine treatment induces subtype-specific changes in $GABA_A$ receptor trafficking and decreases synaptic inhibition. Proc. Natl Acad. Sci. 109, 18595-18600. (*At last the mechanism of benzodiazepine tolerance is beginning to be explained*)

Lonergan, M.H., Olivera-Figueroa, L.A., Pitman, R.K., Brunet, A., 2013. Propranolol's effects on the consolidation and reconsolidation of long-term emotional memory in healthy participants: a meta-analysis. J. Psychiatry Neurosci. 38, 222-231. (*A meta analysis of a number of trials examining the ability of propranolol to disrupt negative memories*)

Mathew, S.J., Price, R.B., Charney, D.S., 2009. Recent advances in the neurobiology of anxiety disorders: implications for novel therapeutics. Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet. 148C, 89-98. (*This review focuses on the potential for development of novel treatments for anxiety*)

Ramos, A., 2008. Animal models of anxiety: do I need multiple tests? Trends Pharmacol. Sci. 29, 493-498. (*Describes the need for animal models in the testing of anxiolytic drugs*)

Skolnick, P., 2012. Anxioselective anxiolytics: on a quest for the Holy Grail. Trends Pharmacol. Sci. 33, 611-620.

Tan, K.R., Rudolph, U., Lüscher, C., 2011. Hooked on benzodiazepines: $GABA_A$ receptor subtypes and addiction. Trends Neurosci. 34, 188-197. (*Don't be fooled by the title, this review also contains information on how different $GABA_A$-receptor subunits mediate the different effects of benzodiazepines*)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

45 Antiepilépticos

RESUMEN

En este capítulo se describen la naturaleza de la epilepsia, los mecanismos neurobiológicos que la sustentan y los modelos animales que pueden utilizarse para estudiarla. A continuación se exponen las distintas clases de fármacos utilizados en su tratamiento, sus mecanismos de acción y sus características farmacológicas.

Al final del capítulo se hace un breve resumen de los relajantes musculares de acción central.

INTRODUCCIÓN

La epilepsia es una enfermedad muy frecuente caracterizada por la aparición de *crisis,* que pueden adoptar varias formas y que se deben a episodios de descargas neuronales; la forma de la crisis depende de la parte del encéfalo afectada. La epilepsia afecta al 0,5-1% de la población, es decir, aproximadamente 50 millones de personas en el mundo. A menudo, no hay una causa identificable, aunque puede surgir después de una lesión cerebral como un traumatismo, un ictus, una infección o un tumor, y en otros tipos de enfermedades neurológicas, entre ellas varios síndromes hereditarios. El tratamiento fundamental de la epilepsia es farmacológico, aunque en los casos graves puede recurrirse a la cirugía. Los antiepilépticos actuales controlan eficazmente las crisis en el 70% de los pacientes, pero los efectos secundarios limitan a menudo su uso. Además de su utilización en pacientes epilépticos, los fármacos antiepilépticos también se emplean para tratar o prevenir las convulsiones causadas por otras enfermedades cerebrales, como traumatismos (incluida la neurocirugía), infecciones (como complemento de los antibióticos), tumores cerebrales o tras un ictus. Por este motivo, en ocasiones se habla de anticonvulsionantes, en lugar de antiepilépticos. Cada vez en mayor medida, ciertos antiepilépticos han demostrado que ejercen efectos beneficiosos en trastornos no convulsivos, como el dolor neuropático (capítulo 42) y el trastorno bipolar (capítulo 47) y ansiedad (capítulo 44). En los últimos 20 años, se han desarrollado un gran número de antiepilépticos nuevos, con el fin de mejorar la eficacia y el perfil de efectos secundarios, por ejemplo, modificando su farmacocinética. Los progresos son más continuos que espectaculares y la epilepsia sigue siendo un problema difícil, a pesar de que el control de las descargas neuronales reverberantes parecería un problema mucho más sencillo que el control de las funciones cerebrales que determinan las emociones, el estado de ánimo o la función cognitiva.

NATURALEZA DE LA EPILEPSIA

El término «epilepsia» se emplea para definir un grupo de trastornos neurológicos, todos ellos caracterizados por la presencia de crisis periódicas. Para acceder a la información sobre las causas que subyacen a la epilepsia y los factores que precipitan estas crisis periódicas, consúltense Browne y Holmes (2008). Como se indica más adelante, no todas las crisis epilépticas producen convulsiones. Dichas crisis se asocian, en cualquier caso, a episodios de descargas de alta frecuencia de impulsos por parte de un conjunto de neuronas (al que a veces se denomina *foco*) en el encéfalo. Lo que comienza como una descarga anormal local puede propagarse a otras regiones del encéfalo. El lugar de la descarga primaria y la magnitud de su propagación determinan los síntomas que aparecen, que pueden oscilar entre un breve lapso de atención y un episodio convulsivo completo de varios minutos de duración, y se asocian a sensaciones o conductas extrañas. Los síntomas concretos dependen de la función de la región encefálica afectada. Así, la afectación de la corteza motora causa convulsiones, la del hipotálamo se traduce en una descarga autónoma periférica y la de la sustancia reticular de la parte superior del tronco cerebral, en una pérdida de consciencia.

La actividad eléctrica anormal que ocurre durante la crisis puede detectarse con un registro electroencefalográfico (EEG) efectuado con electrodos distribuidos sobre la superficie del cuero cabelludo. La naturaleza y distribución de las descargas anómalas permiten distinguir varios tipos de crisis (fig. 45.1). Las modernas técnicas de imagen cerebral, como la resonancia magnética y la tomografía por emisión de positrones, se utilizan en la actualidad como medios habituales en la evaluación de pacientes con epilepsia (fig. 45.2), con el fin de identificar las anomalías estructurales (lesiones isquémicas, tumores; v. Deblaere y Achten, 2008).

TIPOS DE EPILEPSIA

La clasificación clínica de la epilepsia se realiza en función de las características de la crisis más que en virtud de la patología subyacente. Hay dos tipos principales de crisis, las *parciales,* localizadas en una parte del cerebro, y las *generalizadas* (que afectan a todo el órgano).

CRISIS PARCIALES

Las crisis parciales son aquellas en las que las descargas comienzan de forma local y, a menudo, así permanecen. Los síntomas dependen de las regiones encefálicas afectadas y consisten en contracciones musculares involuntarias, experiencias sensitivas o descargas autónomas anormales o efectos sobre el estado de ánimo y el comportamiento, por lo que con frecuencia se habla de *epilepsia psicomotora,* que puede desarrollarse a partir de un foco en el lóbulo temporal. En este tipo de epilepsia, la descarga observada en el EEG suele limitarse a un hemisferio (v. fig. 45.1D). Las crisis parciales se atribuyen a menudo a lesiones cerebrales locales y su incidencia aumenta con la edad. En las crisis parciales complejas, la pérdida de consciencia puede ocurrir al comienzo del episodio o algo después, cuando la descarga se extiende desde el lugar de origen a la sustancia reticular del tronco encefálico. En ciertas personas, una crisis parcial puede convertirse en generalizada cuando la actividad neuronal anómala se extiende a todo el cerebro.

Un foco epiléptico en la corteza motora, que a veces se denomina *epilepsia jacksoniana,*[1] origina crisis consistentes

[1]El nombre se puso en recuerdo de Hughlings Jackson, un distinguido neurólogo de Yorkshire del siglo xix que publicó su importante trabajo en el *Annals of the West Riding Lunatic Asylum.*

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

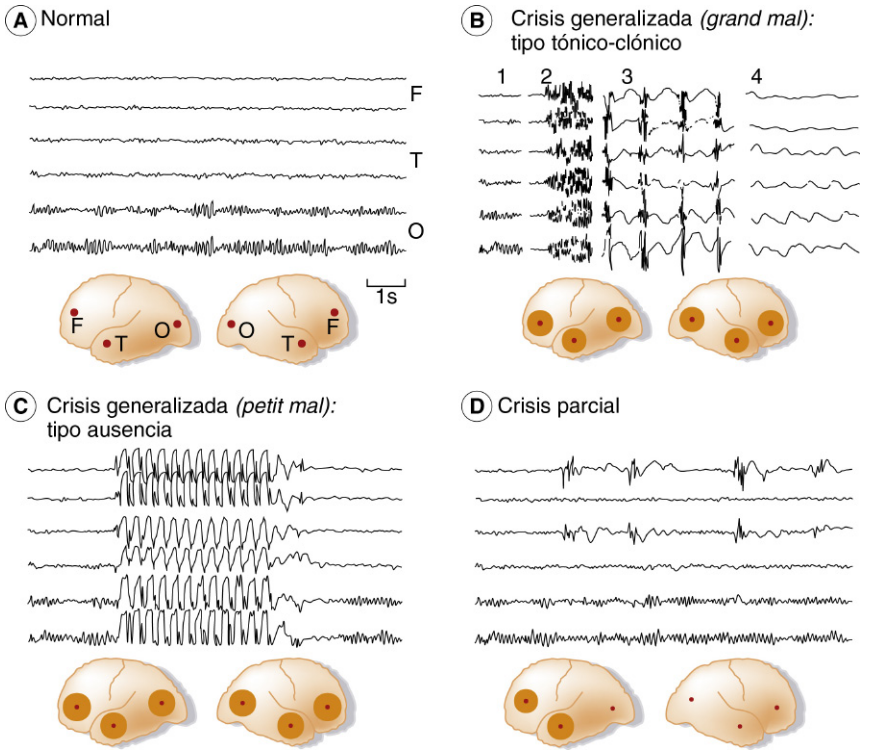


Fig. 45.1 Registro electroencefalográfico (EEG) en la epilepsia. [**A**] EEG registrado en localizaciones frontal (F), temporal (T) y occipital (O) a ambos lados, según se muestra en el diagrama. En la región occipital se observa un ritmo α (10/s). [**B**] Secciones del EEG registrado durante una crisis tónico-clónica generalizada *(grand mal).* 1, registro normal; 2, comienzo de la fase tónica; 3, fase clónica; 4, coma postictal. [**C**] Crisis de ausencia generalizada *(petit mal)* que muestra un episodio brusco y breve de descarga de «punta-onda» a 3/s. [**D**] Crisis parcial con descargas anormales sincrónicas en las regiones frontal y temporal izquierdas. *(Tomado de Eliasson SG et al. 1978 Neurological Pathophysiology, 2nd edn. Oxford University Press, New York.)*

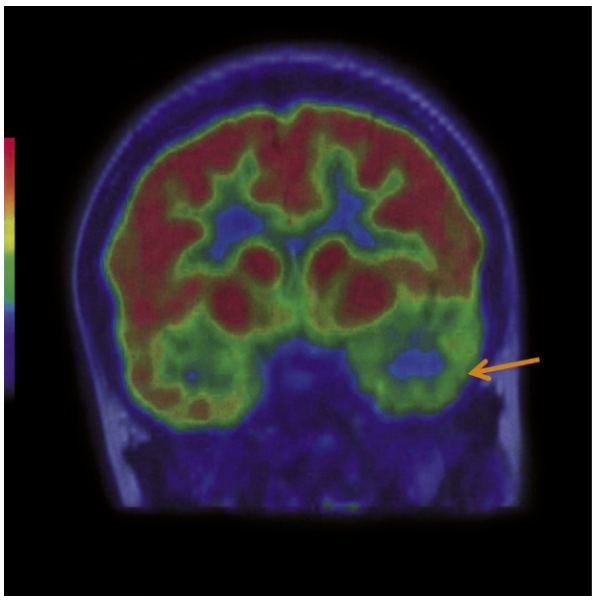


Fig. 45.2 Tomografía por emisión de positrones (PET) con [18F]-fluoro-2-desoxiglucosa (FDG) del encéfalo de una mujer afectada de epilepsia en el lóbulo temporal. El área interictal de hipometabolismo en el lóbulo temporal izquierdo (señalada por la flecha) indica la localización del foco epiléptico. *(Imagen cedida por cortesía de los profesores John Duncan y Peter Ell, UCL Institute of Neurology, London.)*

en sacudidas repetidas de un grupo muscular concreto que comienzan en un solo lado del cuerpo, con frecuencia en el dedo pulgar, el dedo gordo del pie o el ángulo de la boca, se propagan y pueden acabar afectando a gran parte del cuerpo en unos 2 min antes de cesar. El paciente pierde el control voluntario de las partes afectadas del cuerpo, pero no necesariamente queda inconsciente. En la *epilepsia psicomotora,* la crisis puede consistir en movimientos estereotipados sin objetivo, por ejemplo, movimientos de frotación o palmadas, o una conducta mucho más compleja como asearse, caminar o peinarse. La crisis suele durar pocos minutos, tras los cuales el paciente se recupera sin recordar el episodio. Durante la crisis, la conducta puede ser extravagante e ir acompañada de una intensa respuesta emocional.

CRISIS GENERALIZADAS

Las crisis generalizadas afectan a todo el encéfalo, incluido el sistema reticular, con una actividad eléctrica anormal de los dos hemisferios. Se caracterizan por pérdida inmediata de la consciencia. Existen varios tipos de crisis generalizadas: dos grupos importantes son las *crisis tónico-clónicas* (antes llamadas *grand mal;* v. fig. 45.1B) y las *crisis de ausencia* (*petit mal;* v. fig. 45.1C). Otros tipos son las crisis mioclónicas, tónicas, atónicas y clónicas.

La *crisis tónico-clónica* consiste en una fuerte contracción inicial de la totalidad de la musculatura que produce un espasmo rígido en extensión y un grito involuntario. La respiración se detiene y a menudo el paciente defeca, orina o segrega gran cantidad de saliva. Esta fase tónica dura alrededor de 1 min, y durante la misma, la cara se vuelve cianótica (un dato clínico importante para distinguirlo del síncope, que es el principal diagnóstico diferencial de las crisis convulsivas y en el cual la cara está pálida y cenicienta); posteriormente aparecen una serie de sacudidas violentas y sincrónicas que van cediendo

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de forma gradual en 2-4 min. El paciente permanece inconsciente durante algunos minutos más y después se recupera de forma gradual, sintiéndose mal y confuso. Durante el episodio convulsivo pueden producirse lesiones. El EEG revela una actividad continua y generalizada de alta frecuencia durante la fase tónica que pasa a descargas intermitentes en la fase clónica (v. fig. 45.1B).

En los niños aparecen *crisis de ausencia,* que son mucho menos espectaculares, pero que surgen con más frecuencia (muchos episodios cada día) que las crisis tónico-clónicas. El paciente interrumpe bruscamente la actividad que está llevando a cabo, a veces deja de hablar en medio de una frase, y permanece ausente durante algunos segundos, pero con escasas o nulas alteraciones motrices. No es consciente de lo que le rodea y se recupera de manera brusca sin efectos posteriores. Durante la ausencia, el EEG muestra descargas rítmicas características (v. fig. 45.1C). Parece que este ritmo se debe a una retroalimentación oscilatoria entre la corteza y el tálamo, en el que las propiedades especiales de sus neuronas dependen de los canales de calcio de tipo T que se expresan en ellas (v. Shin, 2006). El patrón es distinto al de la crisis parcial, en el que una descarga asincrónica de alta frecuencia se propaga a partir de un foco local. Por tanto, los fármacos específicos destinados al tratamiento de las ausencias actúan principalmente mediante el bloqueo de los canales de calcio de tipo T, mientras que los que son eficaces frente a los demás tipos de epilepsia actúan bloqueando los canales de sodio o potenciando la inhibición mediada por el ácido γ-aminobutírico (GABA).

En los niños se observa un tipo especial de epilepsia, el *síndrome de Lennox-Gastaut,* que se asocia a retraso mental progresivo, posiblemente debido a una neurodegeneración excitotóxica (v. capítulo 40).

En torno a un tercio de los casos de epilepsia son familiares y se correlacionan con mutaciones genéticas. Aunque algunos son debidos a una mutación simple, la mayor parte de ellos son consecuencia de mutaciones poligénicas (v. Pandolfo, 2011). La mayoría de los genes asociados a la epilepsia familiar codifican canales iónicos neuronales estrechamente implicados en el control de la generación de potenciales de acción (v. capítulo 4), como los canales de sodio y potasio controlados por voltaje, los receptores GABA y los receptores nicotínicos de acetilcolina. Otros genes codifican proteínas que interactúan con los canales iónicos.

El *estado epiléptico* es un cuadro que se relaciona con crisis continuas e ininterrumpidas que requieren tratamiento médico de urgencia.

MECANISMOS NEURONALES Y MODELOS ANIMALES DE EPILEPSIA

▼ No se conoce bien la alteración neuronal básica de la epilepsia. En general, la excitación suele propagarse de forma natural a través de una red de neuronas interconectadas, lo que en condiciones normales se evita gracias a los mecanismos inhibidores. Por tanto, la *epileptogénesis* puede aparecer cuando se facilita la transmisión excitadora o se reduce la inhibidora (lo que se ejemplifica en los antagonistas de los receptores de $GABA_A$ que producen convulsiones; v. capítulo 38). En algunos aspectos, la epileptogénesis recuerda a la potenciación a largo plazo (capítulo 38) y es posible que en ella intervengan tipos similares de plasticidad sináptica dependiente del uso. Las neuronas a partir de las que se origina la descarga epiléptica muestran un comportamiento eléctrico inusual, llamado desplazamiento despolarizante paroxístico (DDP), durante el cual el potencial de membrana se reduce súbitamente unos 30 mV y se mantiene despolarizado unos segundos antes de recuperar su valor normal. A menudo esta despolarización va seguida de una ráfaga de potenciales de acción (fig. 45.3). Probablemente, este episodio es consecuencia de la acción anormalmente exagerada y prolongada de un transmisor excitador. La activación de los receptores de NMDA (v. capítulo 38) produce respuestas despolarizantes «en meseta» parecidas a la DDP. Se sabe que la actividad convulsiva repetida induce degeneración neuronal, posiblemente por excitotoxicidad (capítulo 40).

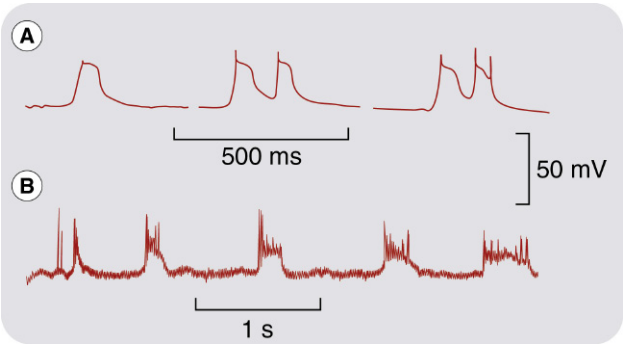


Fig. 45.3 «Desviación despolarizante paroxística» (DDP) comparada con la activación experimental de los receptores de glutamato de tipo NMDA. [**A**] DDP registrada con un microelectrodo intracelular en las neuronas corticales de gatos anestesiados. La actividad convulsiva se indujo mediante la aplicación tópica de penicilina. [**B**] Registro intracelular en el núcleo caudado de un gato anestesiado. El análogo del glutamato NMDA se aplicó con ionoforesis desde una micropipeta próxima. *([A], tomado de Matsumoto H, Marsan CA 1964 Exp Neurol 9, 286; [B], tomado de Herrling PL et al. 1983 J Physiol 339, 207.)*

Como en los pacientes epilépticos es difícil realizar estudios detallados, se han desarrollado muchos modelos animales distintos (v. Bialer y White, 2010). Se han descrito cepas de ratones transgénicos que sufren crisis espontáneas. Entre ellos hay ratones con mutaciones que eliminan varios canales iónicos, receptores y otras proteínas sinápticas. La aplicación local de cristales de penicilina produce crisis focales, probablemente por interferencia en la transmisión sináptica inhibidora. Los fármacos convulsionantes, como el **pentilentetrazol** (PTZ), se emplean a menudo en la evaluación de fármacos antiepilépticos, donde también se aplican crisis provocadas por la estimulación eléctrica global del encéfalo. Empíricamente, se ha observado que los fármacos que inhiben las crisis inducidas por PTZ y elevan el umbral para la producción de crisis provocadas por estimulación eléctrica suelen ser eficaces frente a las ausencias, mientras que los que reducen la duración y la propagación de las crisis inducidas eléctricamente son útiles en los tipos convulsivos de epilepsia, como las crisis tónico-clónicas. En el *modelo de cainato,* la inyección de una sola dosis de ácido caínico, agonista del receptor de glutamato, en el núcleo de la amígdala de rata puede inducir crisis espontáneas 2-4 semanas después que se mantienen de forma indefinida. Se cree que la causa es una lesión excitotóxica de las neuronas inhibidoras.

En el *modelo de encendido,* la estimulación eléctrica de baja intensidad breve de determinadas regiones del sistema límbico, como la amígdala, normalmente no desencadena una respuesta convulsiva, aunque, si durante varios días se repite a diario un breve período de estimulación, la respuesta aumenta gradualmente hasta que niveles muy bajos de estimulación provocan una crisis completa y, en último término, las crisis comienzan a aparecer de manera espontánea. Este estado de encendido persiste indefinidamente, si bien se evita administrando antagonistas del receptor de NMDA o por deleción del receptor de neurotrofina, TrkB.

En la epilepsia focal humana, la extirpación quirúrgica de una región lesionada de la corteza puede no curar el cuadro, porque la descarga anómala procedente de la zona de la lesión primaria ha inducido de algún modo una hiperexcitabilidad secundaria en otro lugar del encéfalo. Además, el tratamiento profiláctico con antiepilépticos tras una lesión craneal grave reduce la incidencia de la epilepsia postraumática, lo que indica que en esta forma de epilepsia puede intervenir un fenómeno similar al del encendido.

Naturaleza de la epilepsia

- La epilepsia afecta a alrededor del 0,5% de la población.
- La manifestación característica es la crisis epiléptica, que a menudo se asocia a convulsiones pero que puede adoptar otras formas.
- La crisis se debe a una descarga sincrónica de alta frecuencia de un grupo de neuronas, que comienza en un punto y se propaga en una extensión variable, afectando a otras zonas del encéfalo. En ausencia de crisis, la descarga es regular y oscilatoria.
- La epilepsia parcial afecta a regiones localizadas del encéfalo y la crisis puede manifestarse preferentemente con fenómenos motores, sensitivos o conductuales. Aparece pérdida de consciencia cuando se afecta la sustancia reticular.
- La epilepsia generalizada afecta a todo el encéfalo. Dos formas frecuentes de crisis generalizada son las crisis tónico-clónicas y las ausencias. El estado epiléptico es un cuadro potencialmente mortal, caracterizado por una actividad convulsiva ininterrumpida.
- Las crisis parciales pueden convertirse en generalizadas si la actividad neuronal anómala localizada posteriormente se extiende a todo el encéfalo.
- Se han desarrollado muchos modelos animales, entre ellos los de crisis generalizadas inducidas eléctricamente o con sustancias químicas, la producción de lesiones químicas locales y el modelo de encendido. Estos modelos ofrecen una buena predicción de los efectos antiepilépticos de los medicamentos en el ser humano.
- No se conoce bien la base neuroquímica de la descarga anormal. Podría asociarse a un aumento de la transmisión por aminoácidos excitadores, a una alteración de la transmisión inhibidora o a propiedades eléctricas anormales de las células afectadas. Se han reconocido varios genes de predisposición, que codifican principalmente canales iónicos neuronales.
- Las descargas epilépticas repetidas pueden provocar la muerte neuronal (excitotoxicidad).
- El tratamiento farmacológico actual es eficaz en el 70-80% de los pacientes.

ANTIEPILÉPTICOS

Los fármacos antiepilépticos, también conocidos como *anticonvulsionantes*, se emplean para tratar la epilepsia y los trastornos convulsivos no epilépticos.

Con un tratamiento farmacológico óptimo, la epilepsia se controla completamente en un 75% de los pacientes, aunque un 10% (unos 50.000 en el Reino Unido) continúan padeciendo crisis a intervalos de 1 mes o menos, lo que altera de forma considerable su vida y su trabajo. Es necesario, pues, mejorar la eficacia de los tratamientos.

Los pacientes con epilepsia suelen necesitar tratamientos farmacológicos continuados durante muchos años, por lo que evitar los efectos secundarios resulta especialmente importante. Sin embargo, todavía se utilizan con profusión algunos fármacos que tienen efectos adversos considerables, aun no siendo las opciones más adecuadas en pacientes de nuevo diagnóstico.[2] Son necesarios fármacos más específicos y eficaces, y son numerosos los fármacos de reciente introducción que se hallan en las últimas etapas de sus ensayos clínicos. Los antiepilépticos establecidos desde hace tiempo se enumeran en la tabla 45.1. Los nuevos fármacos (tabla 45.2), con mecanismos de acción similares a los antiguos, o con otros nuevos, presentan ventajas en términos de eficacia en las epilepsias resistentes a fármacos, con mejor perfil farmacocinético, mayor tolerabilidad, menor potencial de interacciones con otros medicamentos (v. capítulo 57) y menos efectos adversos. El uso idóneo de fármacos incluidos en el amplio espectro de posibles opciones depende de numerosos factores clínicos (v. Macleod y Appleton, 2007; Azar y Abou-Khalil, 2008).

MECANISMO DE ACCIÓN

Los fármacos antiepilépticos se plantean como objetivo inhibir la descarga neuronal anómala más que corregir la causa subyacente. Tres son los mecanismos de acción más importantes:

1. Potenciación de la acción del GABA.
2. Inhibición de la función de los canales de sodio.
3. Inhibición de la función de los canales de calcio.

Más recientemente se han desarrollado nuevos fármacos con innovadores mecanismos de acción.

Los fármacos antiepilépticos pueden ejercer más de una acción beneficiosa, siendo destacados ejemplos de esto el **valproato** y el **topiramato** (v. tabla 45.1). La importancia relativa y la contribución de cada una de estas acciones al efecto terapéutico son, en cierta medida, inciertas.

Como en el caso de los fármacos utilizados para tratar las arritmias cardíacas (capítulo 21), el objetivo es prevenir la descarga paroxística sin afectar a la transmisión normal. Está claro que propiedades como la dependencia del uso y la dependencia del voltaje de los fármacos bloqueadores de canales (v. capítulo 4) son importantes para conseguir esta selectividad, aunque el conocimiento al respecto es fragmentario.

Potenciación de la acción del GABA

Varios fármacos antiepilépticos (p. ej., el **fenobarbital** y las **benzodiacepinas**) potencian la acción de los receptores $GABA_A$ facilitando la apertura de los canales de cloruro mediada por el GABA (capítulos 3 y 44).[3] La **vigabatrina** actúa mediante inhibición irreversible de la enzima GABA transaminasa, responsable de la inactivación del GABA (v. capítulo 38) en los astrocitos y las terminaciones nerviosas GABAérgicas. La tiagabina es un inhibidor equipotente del transportador de GABA GAT1, tanto neuronal como glial, por lo que reduce la eliminación de GABA de la sinapsis. Así se aumenta la concentración extracelular de GABA, según mediciones en experimentos de microdiálisis, y se potencian y prolongan las respuestas sinápticas mediadas por GABA en el encéfalo.

[2]El bromuro fue el primer fármaco antiepiléptico. Su tendencia a inducir sedación y otros efectos adversos ha hecho que su uso se haya abandonado en buena parte en la medicina humana, aunque aún está autorizado en algunos países (p. ej., Alemania) y, en ocasiones, resulta de utilidad en la epilepsia infantil. En la práctica veterinaria se mantiene como tratamiento de la epilepsia en perros y gatos.

[3]Paradójicamente, las crisis de ausencia se ven exacerbadas con frecuencia por fármacos que potencian la actividad del GABA y se tratan mejor con fármacos que emplean otros mecanismos, como la inhibición de los canales de calcio de tipo T.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 45.1 Propiedades de los antiepilépticos de uso consolidado

Fármaco	Sitios de acción: *Canal de sodio*	Sitios de acción: *Receptor $GABA_A$*	Sitios de acción: *Canal de calcio*	Sitios de acción: *Otros*	Aplicaciones principales	Principales efectos adversos	Farmacocinética
Carbamacepina[a]	+				Todos los tipos excepto las ausencias Sobre todo, epilepsia del lóbulo temporal También se usa en la neuralgia del trigémino Es el antiepiléptico más utilizado	Sedación, ataxia, visión borrosa, retención hídrica, reacciones de hipersensibilidad, leucopenia, insuficiencia hepática (rara)	Semivida 12-18 h (inicialmente mayor) Fuerte inducción de las enzimas hepáticas, por tanto, riesgo de interacciones farmacológicas
Fenitoína	+				Todos los tipos excepto las ausencias	Ataxia, vértigo, hipertrofia gingival, hirsutismo, anemia megaloblástica, malformaciones fetales, reacciones de hipersensibilidad	Semivida ~24 h Cinética de saturación; por tanto, concentraciones plasmáticas imprevisibles A menudo se necesita control del plasma
Valproato[b]	+	¿+?	+	Inhibición de la GABA transaminasa	Casi todos los tipos, incluidas las ausencias	En general, menores que con los demás fármacos Náuseas, alopecia, aumento de peso, malformaciones fetales	Semivida 12-15 h
Etosuximida[c]			+		Ausencias Puede exacerbar las crisis tónico-clónicas	Náuseas, anorexia, cambios del estado de ánimo, cefaleas	Semivida plasmática larga (~60 h)
Fenobarbital[d]	¿+?	+			Todos los tipos excepto las ausencias	Sedación, depresión	Semivida plasmática larga (>60 h) Fuerte inducción de las enzimas hepáticas; por tanto, riesgo de interacciones farmacológicas (p. ej., con la fenitoína)
Benzodiacepinas (p. ej., clonacepam, clobazam, loracepam, diacepam)		+			El loracepam se usa por vía intravenosa para controlar el estado epiléptico	Sedación Síndrome de abstinencia (v. capítulo 44)	Véase capítulo 44

[a]La oxcarbacepina, de introducción reciente, es similar. Se afirma que tiene menos efectos secundarios.
[b]El valproato es eficaz contra las crisis parciales y generalizadas, incluidas las de ausencia.
[c]La trimetadiona es similar a la etosuximida en cuanto a que actúa de forma selectiva en las crisis de ausencia, pero tiene mayor toxicidad (sobre todo el riesgo de reacciones de hipersensibilidad graves y teratogenicidad).
[d]La primidona es similar al fenobarbital desde el punto de vista farmacológico y se convierte en este en el organismo. No ofrece grandes ventajas y muestra mayor tendencia a producir reacciones de hipersensibilidad, por lo que rara vez se usa en la actualidad.

Inhibición de la función del canal de sodio

Numerosos antiepilépticos (p. ej., **carbamacepina**, **fenitoína** y **lamotrigina**; v. tablas 45.1 y 45.2) alteran la excitabilidad de la membrana a través de su acción sobre los canales de sodio dependientes del voltaje (v. capítulos 4 y 43), que llevan a la parte interna de la membrana la corriente necesaria para la generación del potencial de acción. Su acción de bloqueo demuestra la propiedad de dependencia del uso; en otras palabras, bloquean de forma preferente la excitación de las células que emiten impulsos repetidos y, cuanto mayor es la frecuencia de los impulsos, mayor es el bloqueo producido. Esta característica, importante en la capacidad de los fármacos para neutralizar las descargas de alta frecuencia que ocurren en una crisis epiléptica, sin interferir por ello de manera indebida en los impulsos de baja frecuencia de las neuronas en estado normal, depende de la capacidad de los fármacos

Tabla 45.2 Propiedades de los nuevos antiepilépticos

Fármaco	Sitios de acción: *Canal de sodio*	Sitios de acción: *Receptor $GABA_A$*	Sitios de acción: *Canal de calcio*	Sitios de acción: *Otros*	Aplicaciones principales	Principales efectos adversos	Farmacocinética
Vigabatrina				Inhibición de la GABA transaminasa	Todos los tipos Parece eficaz en los pacientes que no responden a los demás fármacos	Sedación, cambios del comportamiento y el estado de ánimo (a veces psicosis) Defectos del campo visual	Semivida plasmática corta, pero la inhibición de la enzima persiste largo tiempo
Lamotrigina	+		¿+?	Inhibe la liberación de glutamato	Todos los tipos	Mareos, sedación, erupciones cutáneas	Semivida plasmática 24-36 h
Gabapentina, pregabalina			+		Crisis parciales	Pocos efectos secundarios; sobre todo sedación	Semivida plasmática 6-9 h
Felbamato	+	+	¿+?	¿Bloqueo del receptor NMDA?	Usado principalmente para las formas graves (síndrome de Lennox-Gastaut) por el riesgo de reacción adversa	Pocos efectos adversos agudos, pero puede causar anemia aplásica y lesión hepática (raras pero graves)	Semivida plasmática ~20 h Se excreta sin modificaciones
Tiagabina				Inhibe la captación de GABA	Crisis parciales	Sedación Vértigos, mareos	Semivida plasmática ~7 h Metabolismo hepático
Topiramato	+	¿+?	¿+?	Bloqueo de receptores de AMPA	Crisis tónico-clónicas parciales y generalizadas Síndrome de Lennox-Gastaut	Sedación Menos interacciones farmacocinéticas que la fenitoína Malformaciones fetales	Semivida plasmática ~20 h Se excreta sin modificaciones
Levetiracetam				Se une a la proteína SV2A	Crisis tónico-clónicas parciales y generalizadas	Sedación (ligera)	Semivida plasmática ~7 h Se excreta sin modificaciones
Zonisamida	+	¿+?	+		Crisis parciales	Sedación (ligera) Supresión del apetito y pérdida de peso	Semivida plasmática ~70 h
Rufinamida	+			¿Inhibe la recaptación de GABA?	Crisis parciales	Cefalea, mareo, fatiga	Semivida plasmática 6-10 h
Lacosamida	+				Crisis parciales	Náuseas, vómitos, mareo, trastornos visuales, alteración de la coordinación, cambios de estado de ánimo	Semivida plasmática 13 h
Retigabina				Activa los canales de potasio $K_v7.2$ (KCNQ2)	Crisis parciales	Prolongación del intervalo QT, ganancia de peso	Semivida plasmática 6-11 h
Perampanel				Antagonista no competitivo del AMPA	Crisis parciales	Mareo, ganancia de peso, sedación, alteración de la coordinación, cambios de estado de ánimo	Semivida plasmática 70-100 h

SV2A, proteína de la vesícula sináptica 2A.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

bloqueadores para discriminar entre los canales de sodio en estados de reposo, apertura o inactivación (v. capítulos 4 y 43). La despolarización de una neurona (como sucede en las DDP antes descritas) aumenta la proporción de canales de sodio en estado inactivo. Los antiepilépticos se unen de forma preferente a los canales en este estado, evitando que recuperen el estado de reposo, y de este modo reducen el número de canales funcionales disponibles para generar potenciales de acción. La **lacosamida** favorece la inactivación del canal del sodio, aunque, a diferencia de otros antiepilépticos, parece que afecta a los procesos de inactivación lentos más que a los rápidos.

Inhibición de los canales de calcio

Los fármacos que se utilizan para tratar las crisis de ausencia (p. ej., **etosuximida** y **valproato**) parecen compartir la capacidad de bloquear los canales de calcio de tipo T activados por bajo voltaje. La actividad de los canales de tipo T es importante para determinar la descarga rítmica de las neuronas talámicas asociada a las crisis de ausencia (Khosravani et al., 2004).

La **gabapentina,** aunque se diseñó como un análogo simple del GABA lo suficientemente liposoluble como para atravesar la membrana hematoencefálica, debe su efecto antiepiléptico sobre todo a una acción sobre los canales de calcio de tipo P/Q. Uniéndose a una determinada subunidad del canal ($\alpha 2\delta 1$), tanto la gabapentina como la **pregabalina** (un análogo relacionado) reducen el transporte a la membrana plasmática de los canales de calcio que contienen esta subunidad, disminuyendo la entrada de calcio en las terminaciones nerviosas y la liberación de varios neurotransmisores y moduladores neuronales.

Otros mecanismos

Muchos de los nuevos fármacos antiepilépticos han sido desarrollados experimentalmente sobre la base de su actividad en modelos animales. Su mecanismo de acción celular aún no se entiende completamente.

Se cree que el **levetiracetam** interfiere en la liberación de neurotransmisores uniéndose a la proteína de la vesícula sináptica 2A (SV2A), implicada en el atraque y fusión de vesículas sinápticas. El **brivaracetam**, un fármaco similar con potencial antiepiléptico, también se une a la SV2A, con una afinidad 10 veces mayor: en ensayos clínicos se han registrado resultados positivos.

Aunque, en ocasiones, un fármaco parece actuar a través de algunos de los mecanismos principales anteriormente descritos, un examen más pormenorizado pone a menudo de manifiesto otros efectos que también pueden ser de interés terapéutico. Por ejemplo, la **fenitoína** no solo causa bloqueo dependiente del uso de los canales de sodio (v. anteriormente), sino que también afecta a otros aspectos de la función de la membrana, incluyendo los canales de calcio y la potenciación postetánica, así como la fosforilación de proteínas intracelulares por parte de las cinasas activadas por calmodulina, proceso que también puede interferir en la excitabilidad de la membrana y la función sináptica.

El antagonismo en los receptores ionótropos de aminoácidos excitadores ha sido un objetivo relevante en la búsqueda de nuevos antiepilépticos. A pesar de mostrar eficacia en modelos animales, este planteamiento no ha confirmado su utilidad en su aplicación clínica, ya que el margen entre el efecto anticonvulsionante deseado y los efectos secundarios no aceptables, como la pérdida de coordinación motora, era excesivamente estrecho. No obstante, el **perampanel,** un antagonista no competitivo de los receptores de AMPA, ha sido recientemente aprobado como tratamiento complementario de las crisis parciales.

La excitabilidad de la membrana neuronal está controlada por la actividad de los canales de potasio. El incremento de la conductancia del potasio hiperpolariza las neuronas, haciéndolas menos excitables. Un nuevo antiepiléptico, la **retigabina,** aprobado como tratamiento de las crisis focales, activa la «corriente M» a través de canales que contienen subunidades $K_v7.2$ y se emplea en casos resistentes.

Mecanismo de acción de los antiepilépticos



- Los principales antiepilépticos parecen actuar a través de tres mecanismos fundamentales:
  - Reducción de la excitabilidad eléctrica de las membranas celulares mediante un bloqueo dependiente del uso de los canales de sodio.
  - Potenciación de la inhibición sináptica mediada por GABA; esto se conseguiría facilitando la acción postsináptica del GABA, inhibiendo la GABA transaminasa o inhibiendo la captación de GABA en las neuronas y la células gliales.
  - Inhibición de los canales de calcio de tipo T (importante en el control de las crisis de ausencia).
- Los fármacos más recientes actúan por otros mecanismos, algunos aún están por determinar.

CARBAMACEPINA

La carbamacepina, uno de los antiepilépticos más utilizados, está químicamente relacionada con los antidepresivos tricíclicos (v. capítulo 47). En una prueba de cribado convencional se observó que inhibía las crisis inducidas por estímulos eléctricos en el ratón. Desde las perspectivas tanto farmacológica como clínica, sus acciones son similares a las de la fenitoína, aunque parece ser especialmente eficaz en el tratamiento de determinadas crisis parciales (p. ej., epilepsia psicomotora). También se utiliza para tratar el dolor neuropático (capítulo 42), y en el trastorno bipolar (capítulo 47).

Aspectos farmacocinéticos

La carbamacepina se absorbe bien, pero lentamente, tras la administración oral. Cuando se administra una sola dosis, su semivida plasmática es de unas 30 h; no obstante, es un potente inductor de las enzimas hepáticas, por lo que su semivida plasmática se acorta a unas 15 h cuando se administra de manera repetida. Algunos de sus metabolitos tienen propiedades antiepilépticas. En los pacientes que presentan efectos secundarios transitorios asociados a las concentraciones máximas plasmáticas tras las dosis orales se utiliza una formulación de liberación lenta.

Efectos adversos

La carbamacepina causa distintos efectos adversos, que abarcan desde somnolencia, mareos y ataxia hasta alteraciones mentales y motrices más graves.[4] También puede dar lugar a retención hídrica (con la consiguiente hiponatremia; capítulo 29) y diversos efectos secundarios digestivos y cardiovasculares. No obstante, la incidencia y gravedad de estos efectos es relativamente baja en comparación con otros fármacos. El tratamiento suele iniciarse con una dosis baja, que se va aumentando de manera gradual para evitar la toxicidad relacionada con la dosis. Se han descrito casos de mielodepresión grave con neutropenia, así como otras formas graves de hipersensibilidad, especialmente en personas de origen asiático (v. capítulo 11).

[4]Uno de los autores, jugador de *hockey* aficionado en su juventud, jugaba en un equipo en el que el portero cometía a veces errores absurdos al principio de los partidos. Resultó que padecía epilepsia y que en ocasiones tomaba su dosis de carbamacepina excesivamente cerca del comienzo del partido.

La carbamacepina es un potente inductor de las enzimas microsómicas hepáticas y acelera el metabolismo de otros muchos fármacos, entre ellos la fenitoína, los anticonceptivos orales, la warfarina (o el acenocumarol), los glucocorticoides, así como el suyo propio. Al iniciar el tratamiento se emplea una estrategia opuesta a la de «dosis de carga»: pequeñas dosis iniciales van incrementándose gradualmente, ya que, cuando comienza la administración, no se han inducido aún enzimas metabolizadoras, por lo que incluso dosis pequeñas pueden generar efectos adversos (especialmente ataxia). Cuando se produce la inducción enzimática, son necesarias dosis mayores para mantener las concentraciones plasmáticas terapéuticas. En general, no es aconsejable su uso combinado con otros antiepilépticos, siendo además frecuentes y clínicamente significativas las interacciones con otros fármacos (como la warfarina) metabolizados por las enzimas del citocromo P450 (CYP). La **oxcarbacepina** es un profármaco que se metaboliza a una sustancia estrechamente relacionada con la carbamacepina y que posee una acción muy similar a la de esta, aunque con una menor tendencia a inducir las enzimas responsables del metabolismo de los fármacos. Otro fármaco relacionado, la **eslicarbacepina,** se encuentra actualmente en desarrollo y cabe la posibilidad de que ejerza un menor efecto sobre las enzimas inhibidoras.

FENITOÍNA

La fenitoína es el miembro más importante del grupo de las hidantoínas, sustancias emparentadas estructuralmente con los barbitúricos. Reduce de manera sumamente eficaz la intensidad y la duración de las crisis inducidas por estímulos eléctricos en el ratón, pero es ineficaz frente a las crisis inducidas por el PTZ. Pese a sus numerosos efectos secundarios y a su comportamiento farmacocinético imprevisible, la fenitoína se utiliza con gran frecuencia por su eficacia en distintas formas de crisis parciales y generalizadas, aunque no en las crisis de ausencia, que incluso pueden empeorar.

Aspectos farmacocinéticos

La fenitoína posee algunas peculiaridades farmacocinéticas que han de tenerse en cuenta durante su uso clínico. Se absorbe bien tras su administración oral y el 80-90% de su concentración en el plasma está unido a la albúmina. Otros fármacos como los salicilatos, fenilbutazona y valproato producen una inhibición competitiva de esta unión (v. capítulo 57), aumentando la concentración de fenitoína libre, lo que también incrementa la eliminación hepática del fármaco, haciendo que pueda surgir un aumento o una disminución imprevisibles de sus efectos. La fenitoína se metaboliza a través del sistema de oxidasas hepáticas de función mixta y se excreta principalmente en forma de glucurónido. Genera inducción enzimática, por lo que aumenta la velocidad del metabolismo de otros fármacos (p. ej., anticoagulantes orales). El propio metabolismo de la fenitoína puede sufrir una potenciación o una inhibición competitiva por otros medicamentos cuyo metabolismo tiene lugar a través del mismo sistema enzimático. El **fenobarbital** ejerce ambos efectos y, como la inhibición competitiva es inmediata mientras que la inducción tarda cierto tiempo en desarrollarse, al principio potencia, pero luego reduce la actividad farmacológica de la fenitoína. El **etanol** produce un efecto doble similar.

El metabolismo de la fenitoína es saturable (v. capítulo 10), lo que significa que, por encima de la concentración plasmática terapéutica, la velocidad de inactivación no aumenta en proporción a la concentración plasmática. Las consecuencias son:

- La semivida plasmática (alrededor de 20 h) aumenta a medida que lo hace la dosis.
- La concentración plasmática media en estado estacionario, alcanzada cuando el paciente toma una dosis diaria constante, varía de forma desproporcionada con la dosis. La figura 45.4muestra que, en un paciente, un aumento del 50% de la dosis hizo que la concentración plasmática en estado estacionario se multiplicara por cuatro.

El intervalo de concentraciones plasmáticas en el que la fenitoína es eficaz sin provocar efectos adversos excesivos es muy estrecho (alrededor de 40 a 100 μmol/l). La relación muy abrupta entre la dosis y la concentración plasmática y los muchos factores que interactúan hacen que las variaciones individuales observadas en la concentración plasmática para una dosis determinada sean amplias. La monitorización regular de la concentración plasmática ha ayudado considerablemente a lograr el efecto terapéutico óptimo (la tendencia anterior consistía en añadir otros fármacos cuando uno solo no lograba un control adecuado). Hoy se sabe que gran parte de la falta de predictibilidad puede atribuirse a la variabilidad farmacocinética, de manera que el control regular de la concentración plasmática ha reducido el empleo de polifarmacia.

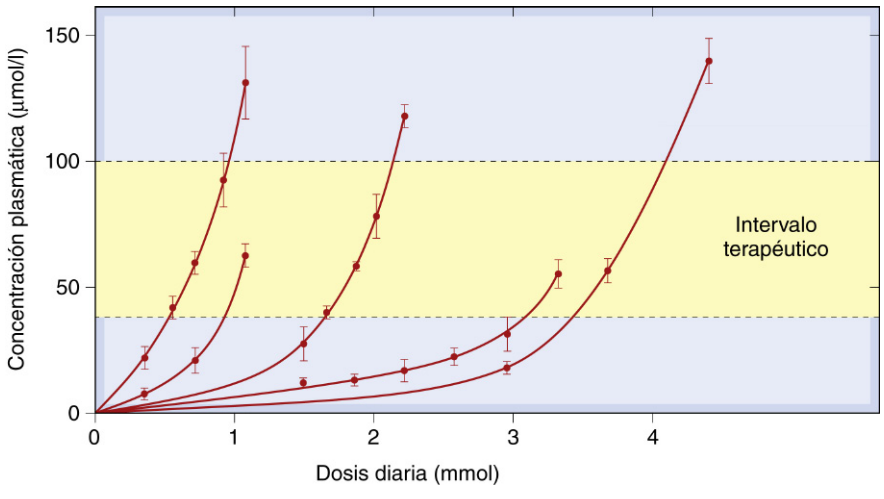


Fig. 45.4 Relación no lineal entre la dosis diaria de fenitoína y su concentración plasmática en estado estacionario en cinco personas. La dosis diaria necesaria para conseguir el intervalo terapéutico de concentraciones plasmáticas (40-100 μmol/l) es muy variable de unas personas a otras; por eso en cada individuo hay que ajustar la dosis de una forma muy precisa para mantener la concentración plasmática dentro de límites aceptables. *(Modificado de Richens A, Dunlop A 1975 Lancet 2, 247.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Efectos adversos

Los efectos secundarios de la fenitoína comienzan a aparecer cuando la concentración plasmática supera 100 μmol/l y pueden ser graves por encima de 150 μmol/l. Los efectos más leves consisten en vértigo, ataxia, cefalea y nistagmo, pero no sedación. Con mayores concentraciones plasmáticas aparecen una confusión importante y deterioro intelectual; el incremento paradójico de la frecuencia de crisis supone una trampa especial para los prescriptores inexpertos. Estos efectos surgen de forma aguda y también ceden con rapidez. La hiperplasia gingival suele aparecer de forma gradual, y lo mismo sucede con el hirsutismo y la acentuación de rasgos toscos, probablemente debido a un aumento de la secreción de andrógenos. A veces se encuentra una anemia megaloblástica asociada a un trastorno del metabolismo del folato que puede corregirse con ácido fólico (capítulo 25). Las reacciones de hipersensibilidad, en especial erupciones, son muy comunes. También se ha atribuido a la fenitoína un incremento de la incidencia de malformaciones fetales en los hijos de madres epilépticas, consistentes sobre todo en paladar hendido, que se asocia a la formación de un metabolito epóxido. Una pequeña proporción de los pacientes manifiesta reacciones idiosincrásicas graves, entre ellas hepatitis y reacciones cutáneas.

VALPROATO

El valproato es un ácido monocarboxílico simple, no relacionado químicamente con ninguna otra clase de antiepilépticos, cuyas propiedades anticonvulsionantes se descubrieron en el ratón de forma accidental en 1963. Inhibe la mayor parte de los tipos de crisis inducidas de forma experimental y es eficaz en muchas clases de epilepsia; resulta especialmente útil en determinados tipos de epilepsia infantil, en los que su escasa toxicidad y carencia de acción sedante constituyen dos cualidades importantes, así como en adolescentes que tienen crisis tónico-clónicas generalizadas o mioclónicas junto con crisis de ausencia, ya que el valproato (a diferencia de la mayoría de los antiepilépticos) es eficaz en ambos cuadros. Como la carbamacepina, el valproato se utiliza a veces como estabilizador del estado de ánimo, por ejemplo en el trastorno depresivo bipolar (capítulo 47).

El valproato actúa a través de varios mecanismos (v. tabla 45.1), cuya importancia relativa sigue siendo desconocida. El valproato aumenta de forma significativa el contenido de GABA en el encéfalo y es un inhibidor débil del sistema enzimático que inactiva dicho transmisor, es decir, la GABA transaminasa y la succínico semialdehído deshidrogenasa (capítulo 38), aunque los estudios *in vitro* indican que estos efectos podrían ser muy discretos con las dosis que se administran clínicamente. Otros inhibidores más potentes de estas enzimas (p. ej., **vigabatrina;** v. más adelante) también incrementan el contenido de GABA y ejercen efectos anticonvulsionantes en los animales de experimentación. Existen indicios de que el valproato potencia la acción del GABA mediante una acción postsináptica, pero no hay pruebas claras de que influya en las respuestas sinápticas inhibidoras. También inhibe los canales de sodio, aunque de una forma más débil que la fenitoína, e inhibe los canales de calcio de tipo T, lo que podría ser la explicación de por qué resulta eficaz en las crisis de ausencia.

El valproato se absorbe bien tras su administración oral y se excreta por la orina, principalmente como glucurónido, con una semivida plasmática de unas 15 h.

Efectos adversos

En alrededor del 10% de los pacientes el pelo se torna fino y rizado. Su efecto secundario más grave es la hepatotoxicidad. Es habitual observar elevaciones de la glutámico oxaloacético transaminasa (GOT) plasmática que indican un cierto grado de lesión hepática, pero los casos confirmados de hepatitis por valproato son raros. Los pocos casos de hepatitis mortal descritos en pacientes tratados con valproato podrían muy bien deberse a otros factores. El valproato es un potente teratógeno (incluso más que otros anticonvulsionantes que tienden a compartir esta farmacología secundaria) (v. más adelante); ocasiona espina bífida y otros defectos del tubo neural. Se están desarrollando análogos del valproato con menor potencial de efectos secundarios.

ETOSUXIMIDA

La etosuximida es otro fármaco que se desarrolló de manera empírica, modificando la estructura del anillo del ácido barbitúrico. Sin embargo, desde el punto de vista farmacológico y clínico se distingue de los fármacos estudiados hasta ahora por su actividad en las crisis inducidas con PTZ en los animales y crisis de ausencia humanas, mientras que sus efectos sobre los demás tipos de epilepsia son escasos o nulos. Sustituyó a la **trimetadiona,** el primer fármaco que resultó eficaz en las ausencias pero que producía importantes efectos secundarios. La etosuximida se utiliza clínicamente por su efecto selectivo en las crisis de ausencia.

El mecanismo de acción de la etosuximida y la trimetadiona parece distinto al de los demás antiepilépticos. El principal efecto es la inhibición de los canales de calcio de tipo T, que podrían participar en la generación del ritmo de activación de las neuronas de transmisión del tálamo que induce un patrón del EEG de punta-onda de 3/s, característico de las crisis de ausencia.

La etosuximida se absorbe bien y se metaboliza y excreta en gran parte como el fenobarbital, con una semivida plasmática de unas 60 h. Sus principales efectos secundarios son náuseas y anorexia y, a veces, letargo y mareos; también se afirma que desencadena crisis tónico-clónicas en pacientes propensos. En casos excepcionales, causa reacciones de hipersensibilidad graves.

FENOBARBITAL

▼ El fenobarbital fue uno de los primeros barbitúricos. Su eficacia clínica es muy similar a la de la fenitoína; actúa sobre la duración e intensidad de las crisis inducidas de forma artificial, más que sobre el umbral convulsivo y, al igual que la fenitoína, es ineficaz en el tratamiento de las crisis de ausencia. La **primidona,** hoy apenas usada, actúa siendo metabolizada a fenobarbital. Son frecuentes las reacciones de hipersensibilidad. Las aplicaciones clínicas del fenobarbital son prácticamente idénticas a las de la fenitoína, pero se utiliza muy poco, porque produce sedación. La fenitoína no causa este efecto y, por tanto, es la opción preferida. Durante algunos años, el fenobarbital fue utilizado con profusión en niños, incluyendo un uso profiláctico tras convulsiones febriles en lactantes, aunque puede causar trastornos conductuales e hipercinesias. Aun así, continúa utilizándose habitualmente en la práctica veterinaria.

Aspectos farmacocinéticos

▼ El fenobarbital se absorbe bien y alrededor del 50% de su concentración en la sangre se encuentra unida a la albúmina. Su eliminación es lenta, con una semivida de 50-140 h. Alrededor del 25% se excreta intacto por la orina. Como es un ácido débil, su ionización y, por tanto, su eliminación renal aumentan cuando la orina se alcaliniza (v. capítulo 9). El otro 75% experimenta la acción de las enzimas microsómicas hepáticas, que lo oxidan y conjugan. El fenobarbital es un potente inductor de las enzimas CYP hepáticas y reduce la concentración plasmática de diversos fármacos (p. ej., glucocorticoides, anticonceptivos orales, warfarina, antidepresivos tricíclicos) en una proporción clínicamente importante.

Efectos adversos

▼ El principal efecto adverso del fenobarbital es la sedación, que suele ocurrir con concentraciones plasmáticas situadas dentro del margen terapéutico del control de las crisis. Es un inconveniente grave, ya que es posible que el fármaco deba ser utilizado durante años. Al parecer, se desarrolla un cierto grado de tolerancia al efecto sedante, pero las

pruebas objetivas de cognición y rendimiento motor revelan alteraciones incluso durante tratamientos prolongados. Otros efectos adversos posibles con las dosis clínicas consisten en anemia megaloblástica (similar a la producida por la fenitoína), reacciones de hipersensibilidad leves y osteomalacia. Al igual que otros barbitúricos, no debe administrarse a los pacientes con porfiria (v. capítulo 11). En caso de sobredosis, el fenobarbital deprime la función del tronco del encéfalo, induciendo coma e insuficiencia respiratoria y circulatoria, como todos los barbitúricos.

BENZODIACEPINAS

Las benzodiacepinas pueden emplearse para tratar las crisis agudas, en especial en niños –el **diacepam** se administra con frecuencia por vía rectal–, y el estado epiléptico (una alteración de riesgo vital en la que las crisis epilépticas se suceden casi sin interrupción) para cuyo tratamiento se administran por vía intravenosa fármacos como el **loracepam,** el diacepam o el **clonacepam.** En el estado epiléptico, tienen la ventaja de que actúan muy rápidamente en comparación con otros antiepilépticos. En la mayoría de las benzodiacepinas (v. capítulo 44), el efecto sedante es excesivamente pronunciado para que estos fármacos se utilicen como tratamiento de mantenimiento, desarrollándose tolerancia en 1-6 meses. El **clonacepam** resulta singular entre las benzodiacepinas por el hecho de que, además de actuar sobre el receptor de $GABA_A$, inhibe también los canales de calcio de tipo T. Tanto este como su compuesto afín, el **clobazam,** se consideran relativamente selectivos como fármacos antiepilépticos. La sedación es el principal efecto secundario de estos compuestos, registrándose como potencial problema añadido el síndrome de abstinencia, que da lugar a una exacerbación de las crisis cuando la administración del fármaco se interrumpe de forma brusca.

ANTIEPILÉPTICOS MÁS RECIENTES

VIGABATRINA

La vigabatrina, el primer «fármaco de diseño» en el campo de la epilepsia, es un análogo del GABA con sustitución de un grupo vinilo, que se proyectó como un inhibidor irreversible de la enzima GABA transaminasa que interviene en la degradación del GABA. En los estudios efectuados en animales, incrementa el contenido de GABA del encéfalo y la liberación de GABA provocada por estimulación, lo que implica que la inhibición de la GABA transaminasa puede elevar la cantidad de GABA liberable y potenciar de una forma muy eficaz la transmisión inhibidora. En el ser humano, la vigabatrina aumenta el contenido de GABA en el líquido cefalorraquídeo. Aunque su semivida plasmática es corta, produce un efecto de larga duración, ya que el bloqueo enzimático es irreversible, lo que permite administrar el fármaco por vía oral una sola vez al día.

Se ha afirmado que la vigabatrina es eficaz en una proporción importante de pacientes que no responden a los fármacos convencionales, por lo que constituye un importante avance terapéutico. Sin embargo, un inconveniente de la vigabatrina es el desarrollo de alteraciones del campo visual periférico en una significativa proporción de los pacientes sometidos a tratamiento a largo plazo. En consecuencia, la ventaja de emplear este fármaco en la epilepsia refractaria ha de ser ponderada frente al riesgo potencial de desarrollar problemas visuales. En ciertos casos, la vigabatrina induce depresión y, en una porción minoritaria de los pacientes, trastornos psicóticos y alucinaciones.

LAMOTRIGINA

La lamotrigina, aunque no relacionada químicamente, produce efectos farmacológicos parecidos a los de la fenitoína y la carbamacepina pero, aunque su mecanismo de acción es semejante, parece que su perfil terapéutico es más amplio que el de los compuestos más antiguos, con una eficacia significativa frente a las crisis de ausencia (se utiliza también en el tratamiento de trastornos psiquiátricos no relacionados). Sus principales efectos secundarios consisten en náuseas, mareos y ataxia, así como reacciones de hipersensibilidad (sobre todo erupciones leves, aunque a veces pueden ser más graves). Se administra por vía oral y su semivida plasmática es de alrededor de 24 h, sin anomalías farmacocinéticas reseñables.

FELBAMATO

El felbamato es un análogo de un ansiolítico ya en desuso, el **meprobamato.** Es eficaz en muchos modelos animales de crisis y su espectro clínico es más amplio que el de los antiepilépticos anteriores, aunque su mecanismo de acción celular sigue siendo desconocido. Sus efectos secundarios agudos son leves y consisten en náuseas, irritabilidad e insomnio, si bien a veces provoca reacciones graves, como anemia aplásica o hepatitis. Por ello, su uso recomendado se limita la epilepsia que no responde a los demás fármacos (p. ej., en niños con síndrome de Lennox-Gastaut). Su semivida plasmática es de unas 24 h y puede incrementar la concentración plasmática de otros antiepilépticos administrados al mismo tiempo. El **carisbamato,** un bloqueante de canales de sodio, es un nuevo fármaco en fase de ensayo clínico, originalmente diseñado para disponer de un compuesto similar al felbamato que no causara anemia aplásica.

GABAPENTINA Y PREGABALINA

La gabapentina es eficaz contra las crisis parciales. Sus efectos secundarios (somnolencia, cefalea, fatiga, mareo y ganancia de peso) son menos graves que los de otros antiepilépticos. Su absorción intestinal depende de un sistema de transporte de L-aminoácidos que es saturable, lo que significa que el aumento de la dosis no dará lugar a un incremento proporcional de la cantidad absorbida; gracias a ello, la gabapentina es relativamente segura y carece de efectos secundarios asociados a la sobredosis. Su semivida plasmática es de unas 6 h, lo que obliga a administrarla dos o tres veces al día. No produce interacciones con otros fármacos. También se usa como analgésico en el dolor neuropático (capítulo 42). La pregabalina, un análogo de la gabapentina, es más potente pero, por lo demás, muy similar. Dado que estos fármacos son excretados por la orina sin modificar, han de ser utilizados con precaución en pacientes con deterioro de la función renal.

TIAGABINA

La tiagabina es un análogo del GABA capaz de atravesar la barrera hematoencefálica. Su semivida plasmática es breve y se emplea principalmente como tratamiento complementario de las crisis parciales. Sus principales efectos secundarios son somnolencia y confusión, mareo, fatiga, agitación y temblor.

TOPIRAMATO

El topiramato es un fármaco de reciente introducción que parece hacer un poco de todo, ya que bloquea los canales de sodio y de calcio, potencia la acción del GABA, bloquea los receptores de AMPA y, por si no fuera suficiente, inhibe débilmente la anhidrasa carbónica. Su eficacia clínica es similar a la de la fenitoína, aunque se afirma que causa menos efectos secundarios graves y que carece de las propiedades farmacocinéticas de esta que resultan problemáticas. En la actualidad se utiliza principalmente como tratamiento complementario de las crisis parciales o generalizadas resistentes.

LEVETIRACETAM

El levetiracetam se desarrolló como análogo del **piracetam,** un fármaco empleado para mejorar la función cognitiva, y se descubrió de forma accidental que tenía una actividad antiepiléptica en modelos animales. Curiosamente, carece de actividad en los modelos convencionales, como el de electrochoque o

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

pruebas de PTZ, pero resulta eficaz en modelos audiógenos y de encendido (v. anteriormente). El levetiracetam se excreta sin modificar por la orina. Entre sus efectos adversos frecuentes cabe citar cefaleas, inflamación de nariz y garganta, somnolencia, vómitos e irritabilidad. El brivaracetam y el **seletracetam** son similares al levetiracetam.

ZONISAMIDA

La **zonisamida** es una sulfonamida que originariamente tenía una actividad antibacteriana y en la que se observó actividad antiepiléptica de forma accidental. No tiene efectos secundarios graves, pero provoca somnolencia; también causa interacciones importantes con otros compuestos. La zonisamida suprime el apetito y ocasiona pérdida de peso, por lo que en ocasiones se emplea con esta indicación. Tiene una semivida plasmática prolongada de 60-80 h y se excreta sin cambios de forma parcial, y convertida en un metabolito glucuronizado el resto. Está autorizado para su uso en el tratamiento complementario de las crisis parciales y generalizadas, aunque es posible que resulte eficaz en monoterapia.

RUFINAMIDA

La **rufinamida** es un derivado triazólico no relacionado estructuralmente con otros fármacos antiepilépticos. Está aprobada para el tratamiento del síndrome de Lennox-Gastaut y también es posible que resulte eficaz en el tratamiento de las crisis parciales. Su nivel de unión a las proteínas plasmáticas es bajo y no es metabolizada por enzimas CYP.

RETIGABINA

La retigabina se utiliza como tratamiento complementario para las crisis parciales. Sus efectos secundarios incluyen ganancia de peso, sedación y descoordinación motora. Prolonga el intervalo QT, por lo que, teóricamente, es posible que provoque arritmia ventricular (v. capítulo 21). Como precaución, la información sobre su prescripción recomienda obtener un ECG antes de su administración en pacientes que tomen otros medicamentos que puedan prologar el intervalo QT.

PERAMPANEL

El perampanel es eficaz contra las crisis parciales resistentes a otros tratamientos. Entre sus efectos secundarios se cuentan mareo, sedación, fatiga, irritabilidad, aumento de peso y pérdida de coordinación motora. En algunas personas existe riesgo de problemas psiquiátricos importantes (ideas violentas, incluso homicidas, comportamiento amenazante).

LACOSAMIDA

La lacosamida se utiliza en el tratamiento de las crisis parciales. Sus efectos secundarios comprenden náuseas, mareos, sedación y fatiga. Alivia el dolor de la neuropatía diabética.

ESTIRIPENTOL

El **estiripentol** presenta cierto grado de eficacia como tratamiento coadyuvante en niños. Potencia la liberación de GABA y prolonga los episodios sinápticos mediados por GABA de modo similar al del fenobarbital.

DESARROLLO DE NUEVOS FÁRMACOS

Actualmente se están evaluando en ensayos clínicos varios nuevos antiepilépticos (v. Bialer y White, 2010). La **ganaxolona,** estructuralmente similar a los neuroesteroides endógenos (v. capítulo 38), es un modulador alostérico positivo de los receptores $GABA_A$ que contienen subunidades δ (v. capítulo 37). El **tonabersat** es un inhibidor de la unión comunicante neuronal.

La identificación de mutaciones epileptogénicas de genes que codifican canales iónicos específicos y otras proteínas funcionales (v. Weber y Lerche, 2008) se espera que dé lugar a nuevos fármacos dirigidos a esas potenciales dianas.

Antiepilépticos principales

En la actualidad, los fármacos más importantes y utilizados son la carbamacepina, la fenitoína, el valproato, la etosuximida y las benzodiacepinas.

- **Carbamacepina:**
  - Actúa, principalmente, mediante el bloqueo dependiente del uso de los canales de sodio.
  - Es eficaz en la mayor parte de las formas de epilepsia (excepto en las de ausencias); especialmente eficaz en la epilepsia psicomotora.
  - Útil también en el tratamiento del dolor neuropático, como el de la neuralgia del trigémino, y en el trastorno bipolar.
  - Se trata de un fuerte inductor hepático, por lo que presenta numerosas interacciones farmacológicas.
  - Escasa incidencia de efectos adversos, principalmente sedación, ataxia, alteraciones mentales y retención de agua.
  - Empleada con profusión en el tratamiento de la epilepsia.
- **Fenitoína:**
  - Actúa fundamentalmente mediante el bloqueo dependiente del uso de los canales de sodio.
  - Es eficaz en muchas formas de epilepsia, pero no en las crisis de ausencia.
  - Su metabolismo se caracteriza por una cinética de saturación, por lo que las concentraciones plasmáticas pueden variar mucho y exigen vigilancia.
  - Las interacciones farmacológicas son frecuentes.
  - Los principales efectos adversos consisten en confusión, hiperplasia gingival, erupciones cutáneas, anemia y teratogenia.
- **Valproato:**
  - No relacionado químicamente con los demás antiepilépticos.
  - Eficaz en la mayor parte de las formas de epilepsia, incluidas las crisis de ausencia.
  - Múltiples mecanismos de acción, entre los que cabe citar una débil inhibición de la GABA transaminasa y ciertos efectos sobre los canales de sodio y de calcio de tipo T.
  - Efectos adversos relativamente escasos: alopecia, teratogenicidad, alteraciones hepáticas (raras, pero graves).
- **Etosuximida:**
  - Principal fármaco para el tratamiento de las crisis de ausencia; puede exacerbar las demás formas.
  - Actúa bloqueando los canales de calcio de tipo T.
  - Efectos adversos relativamente escasos, sobre todo náuseas y anorexia.
- **Benzodiacepinas** (sobre todo **clonacepam** y **diacepam**):
  - Eficaces en el tratamiento de las crisis agudas.
  - El **loracepam** se emplea en el tratamiento del estado epiléptico.
- Otros agentes: **vigabatrina, lamotrigina, felbamato, gabapentina, pregabalina, tiagabina, topiramato, levetiracetam, zonisamida, rufinamida, retigabina**, **perampanel**, **lacosamida** y **estiripentol.**

OTRAS APLICACIONES DE LOS FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS

Los fármacos antiepilépticos han resultado tener un espectro de aplicación clínica mucho mayor que el que se pensaba originalmente, y los ensayos clínicos han demostrado que muchos de ellos resultan eficaces en los siguientes trastornos:

- Arritmias cardíacas (p. ej., **fenitoína,** que no se utiliza en clínica; capítulo 21).
- Trastorno bipolar (**valproato, carbamacepina, oxcarbacepina, lamotrigina, topiramato;** capítulo 47).
- Profilaxis de la migraña (**valproato, gabapentina, topiramato;** capítulo 15).
- Trastornos de ansiedad (**gabapentina;** capítulo 44).
- Dolor neuropático (**gabapentina, pregabalina, carbamacepina, lamotrigina;** capítulo 42).

Esta sorprendente multiplicidad de indicaciones clínicas puede reflejar que en estos trastornos subyacen mecanismos neurobiológicos similares, que implican la plasticidad sináptica y el aumento de la excitabilidad de las poblaciones interconectadas de neuronas.

FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS Y EMBARAZO

Son diversas las implicaciones importantes para las mujeres que toman antiepilépticos. Al inducir enzimas de CYP3A4 hepáticas, algunos fármacos antiepilépticos pueden aumentar el metabolismo de los anticonceptivos orales, reduciendo en consecuencia su eficacia. Tomados durante el embarazo, se considera que fármacos como la fenitoína, la carbamacepina, la lamotrigina, el topiramato y el valproato producen efectos teratogénicos. Aún está por determinar si los nuevos fármacos tienen también estos efectos. La inducción de enzimas de CYP puede dar lugar a carencias de vitamina K en el recién nacido (capítulo 25).

Aplicaciones clínicas de los antiepilépticos



- Crisis tónico-clónicas generalizadas:
  - La **carbamacepina** (la preferida, gracias a su relación eficacia-riesgo relativamente favorable), la **fenitoína,** el **valproato.**
  - Siempre que sea posible, es preferible administrar un solo medicamento para evitar las interacciones farmacológicas.
  - Los fármacos más recientes comprenden la **vigabatrina,** la **lamotrigina,** el **topiramato** y el **levetiracetam.**
- Crisis parciales (focales): **carbamacepina, valproato;** otras alternativas son el **clonacepam,** la **fenitoína,** la **gabapentina,** la **pregabalina,** la **lamotrigina,** el **topiramato,** el **levetiracetam** y la **zonisamida.**
- Crisis de ausencia: **etosuximida, valproato, lamotrigina:**
  - El **valproato** se usa cuando las crisis de ausencia coexisten con crisis tónico-clónicas, ya que la mayoría de los otros antiepilépticos utilizados en estas últimas pueden empeorar las ausencias.
- Crisis mioclónicas y estado epiléptico: **diacepam** intravenoso o, cuando no existen venas accesibles, por vía rectal.
- Dolor neuropático: por ejemplo, **carbamacepina, gabapentina** (v. capítulo 42).
- Para estabilizar el estado de ánimo en los trastornos afectivos mono o bipolares (como alternativa al **litio**): **carbamacepina, valproato** (v. capítulo 47).

ESPASMO MUSCULAR Y RELAJANTES MUSCULARES

Muchas enfermedades del encéfalo y la médula espinal provocan un incremento del tono muscular que puede resultar doloroso e incapacitante. Algunos ejemplos son la espasticidad debida a lesiones durante el parto o a enfermedad cerebrovascular y la parálisis secundaria a las lesiones medulares. La esclerosis múltiple es una enfermedad neurodegenerativa desencadenada por un ataque inflamatorio en el SNC. Cuando la enfermedad ha evolucionado durante algunos años, puede producirse rigidez y espasmos musculares, así como otros síntomas entre los que se cuentan dolor, fatiga, dificultad para la micción y temblores. Las lesiones o inflamaciones locales, como en el caso de la artritis, también inducen espasmos musculares. El dolor de espalda crónico también se asocia a dichos espasmos.

Existen fármacos de acción central que reducen el tono muscular basal sin afectar de forma importante a la capacidad de contracción transitoria con control voluntario. La distinción entre movimientos voluntarios y «tono basal» no está clara, y la selectividad de estos fármacos no es completa. Por ejemplo, los miorrelajantes de acción central alteran habitualmente el control postural. Además, los fármacos que actúan sobre el control motor ejercen, en general, efectos muy amplios en el sistema nervioso central, de modo que la somnolencia y la confusión se convierten en efectos secundarios muy frecuentes de estos anestésicos.

El **baclofeno** (v. capítulo 38) es un derivado clorofenílico del GABA, que se preparó en un principio como un fármaco lipófilo similar al GABA con el fin de facilitar su penetración a través de la barrera hematoencefálica, lo que el GABA no hace por sí mismo. Se trata de un agonista selectivo de los receptores $GABA_B$ (v. capítulo 38). Su acción antiespástica se ejerce sobre todo en la médula espinal, donde inhibe la activación tanto monosináptica como polisináptica de las neuronas motoras. Es eficaz por vía oral y se usa para tratar la espasticidad asociada a la esclerosis múltiple o a las lesiones medulares. Sin embargo, no resulta eficaz en la espasticidad cerebral secundaria a traumatismos obstétricos.

El baclofeno se asocia a varios efectos adversos, en especial, somnolencia, pérdida de la coordinación motriz y náuseas, así como a efectos sobre el comportamiento. No es útil en la epilepsia.

Las **benzodiacepinas** se tratan con detalle en el capítulo 44. Producen relajación muscular, induciendo un efecto en la médula espinal. También son ansiolíticas.

La **tizanidina** es un agonista de los receptores α_2-adrenérgicos que alivia la espasticidad asociada a la esclerosis múltiple y las lesiones de la médula espinal.

Sativex. Durante años se han obtenido datos anecdóticos según los cuales fumar **cannabis** (capítulo 19) alivia el espasmo muscular doloroso asociado a la esclerosis múltiple. El **sativex,** un extracto de cannabis que contiene Δ^9-tetrahidrocannabinol (también llamado THC o **dronabinol**; v. capítulo 19) y cannabidiol, está autorizado en algunos países como tratamiento de la espasticidad en la esclerosis múltiple. También tiene propiedades de alivio del dolor (v. capítulos 19 y 42).

El **dantroleno** actúa periféricamente, en vez de en el SNC, para inducir relajación muscular (v. capítulo 4).

La **toxina botulínica** (v. capítulo 13) es una neurotoxina que, inyectada en un músculo, provoca parálisis muscular prolongada confinada al punto de inyección. Su uso para tratar el espasmo muscular local es creciente. También se ha generalizado su utilización no medicinal como tratamiento «de belleza».

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA Y LECTURAS RECOMENDADAS

General

Browne, T.R., Holmes, G.L., 2008. Handbook of Epilepsy. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia. (*A compact textbook covering most areas of epilepsy and its treatment*)

Patogenia y tipos de epilepsia

Deblaere, K., Achten, E., 2008. Structural magnetic resonance imaging in epilepsy. Eur. Radiol. 18, 119-129. (*Describes the use of brain imaging in the diagnosis of epilepsy*)

Khosravani, H., Altier, C., Simms, B., et al., 2004. Gating effects of mutations in the $Ca_v3.2$ T-type calcium channel associated with childhood absence epilepsy. J. Biol. Chem. 279, 9681-9684. (*Study showing that calcium channel mutations seen in childhood absence seizures cause abnormal neuronal discharges in transgenic mice*)

Pandolfo, M., 2011. Genetics of epilepsy. Semin. Neurol. 31, 506-518.

Shin, H.-S., 2006. T-type Ca^{2+} channels and absence epilepsy. Cell Calcium 40, 191-196.

Weber, Y.G., Lerche, H., 2008. Genetic mechanisms in idiopathic epilepsies. Dev. Med. Child Neurol. 50, 648-654. (*Reviews how mutations in voltage- and ligand-gated ion channels are associated with idiopathic epilepsy syndromes*)

Fármacos antiepilépticos

Azar, N.J., Abou-Khalil, B.W., 2008. Considerations in the choice of an antiepileptic drug in the treatment of epilepsy. Semin. Neurol. 28, 305-316. (*Describes the current Food and Drug Administration approval for antiepileptic drug use in the USA*)

Bialer, M., White, H.S., 2010. Key factors in the discovery and development of new antiepileptic drugs. Nat. Rev. Drug Discov. 9, 68-82. (*Interesting account of new avenues for antiepileptic drug discovery*)

Macleod, S., Appleton, R.E., 2007. The new antiepileptic drugs. Arch. Dis. Child. Educ. Pract. Ed. 92, 182-188. (*Focuses on the clinical usefulness of newer antiepileptic drugs*)

46 Antipsicóticos

RESUMEN

El presente capítulo trata de la esquizofrenia y de los fármacos que se utilizan para tratarla. Comienza con la descripción de la enfermedad y con lo que se conoce acerca de su patogenia, incluidas las distintas hipótesis neuroquímicas y su relación con las acciones de los principales tipos de fármacos antipsicóticos en uso o en desarrollo. Puede consultarse más información en Gross y Geyer (2012).

INTRODUCCIÓN

Aunque las enfermedades psicóticas comprenden varios trastornos, el término fármacos antipsicóticos (anteriormente conocidos como *neurolépticos, antiesquizofrénicos* o *tranquilizantes mayores*), por convención, hace referencia a los empleados para tratar la esquizofrenia, una de las formas más comunes e incapacitantes de enfermedad mental. Estos mismos fármacos se emplean para tratar la manía (capítulo 47) y otros trastornos agudos de la conducta (v. cuadro clínico, al final del capítulo). Desde el punto de vista farmacológico, la mayoría de ellos son antagonistas de los receptores de dopamina, aunque muchos de ellos actúan también sobre otras dianas, especialmente los receptores de 5-hidroxitriptamina (5-HT), lo que posiblemente contribuya a su eficacia clínica. Los fármacos disponibles presentan numerosos inconvenientes en términos de baja eficacia y de efectos secundarios. Con los nuevos fármacos se han obtenido mejoras graduales, pero, probablemente, para llegar a propuestas radicalmente nuevas, habrá que esperar hasta tener un mejor conocimiento de las causas de la enfermedad y de la patología subyacente, que hoy en día es aún incompleto.[1]

NATURALEZA DE LA ESQUIZOFRENIA

La esquizofrenia[2] (v. Stahl, 2008) afecta a alrededor del 1% de la población. Se trata de una de las más importantes enfermedades psiquiátricas, ya que afecta a personas jóvenes, es a menudo crónica y suele ser muy incapacitante.[3] Su etiología presenta un importante componente hereditario y existen datos que sugieren que se trata de un trastorno biológico esencial. Sus principales características clínicas son las que a continuación se enumeran.

Síntomas positivos

- Delirios (a menudo de naturaleza paranoide).
- Alucinaciones (con frecuencia en forma de voces, que pueden ser exhortativas).
- Trastornos del pensamiento (líneas de pensamiento incoherente, delirios de grandeza, frases confusas y conclusiones irracionales).
- Comportamiento anómalo y desorganizado (movimientos estereotipados, desorientación y, ocasionalmente, conductas agresivas).
- Catatonia (puede manifestarse como inmovilidad o como actividad motora carente de finalidad).

Síntomas negativos

- Abandono de contactos sociales.
- Respuestas emocionales amortiguadas.
- Anhedonia (incapacidad para experimentar placer).
- Reticencia a realizar las tareas cotidianas.

Función cognitiva

- Déficit cognitivo (p. ej., atención, memoria).

Además, a menudo hay ansiedad, sentimiento de culpa, depresión y autocastigo, lo que hace que se produzcan intentos de suicidio hasta en el 50% de los casos, el 10% de los cuales consiguen su objetivo. El fenotipo clínico varía notablemente, en particular en lo que se refiere al equilibrio entre síntomas positivos y negativos, y ello puede influir en la eficacia de los fármacos antipsicóticos en casos concretos. La esquizofrenia puede presentarse bien de forma súbita, generalmente en personas jóvenes, con síntomas positivos como alucinaciones, delirios y conducta incontrolable, o bien de modo más gradual, en personas de edad más avanzada, con síntomas negativos como apatía y retraimiento social. Estos últimos pueden estar más debilitados que aquellos con una presentación florida, y el pronóstico generalmente es peor. El hecho de que el deterioro cognitivo pueda desarrollarse antes del inicio de otros síntomas es objeto de debate. La esquizofrenia puede tener un curso con recaídas y remisiones, o ser crónica y progresiva, particularmente en casos de inicio tardío. La esquizofrenia crónica solía ser la causa más frecuente de estancia prolongada en los hospitales psiquiátricos; tras el cierre de muchas de estas instituciones en el Reino Unido, se ha convertido en una importante causa de marginación social.

Un aspecto característico de la esquizofrenia es un defecto en la «atención selectiva». Mientras que una persona normal se acomoda con rapidez a los estímulos de naturaleza familiar o intrascendente, y responde solo a aquellos que son imprevistos o significativos, la capacidad de los esquizofrénicos para discriminar los estímulos significativos de los que no lo son parece alterada. Así, el tictac de un reloj puede atraer la misma atención que una conversación con otra persona, del mismo modo que una idea fortuita, que una persona normal rechazaría por ser intrascendente, se convierte a veces en un imperativo ineludible.

[1] A este respecto, el estudio de la esquizofrenia lleva algunos años de retraso con respecto al de la enfermedad de Alzheimer (capítulo 40), el conocimiento de cuya patogenia ha evolucionado rápidamente, hasta el punto de que se han identificado prometedoras dianas farmacológicas. No obstante, los más pragmáticos también podrían alegar que la eficacia de los medicamentos contra el Alzheimer actuales es solo marginal, mientras que los modernos antipsicóticos aportan sustanciales beneficios, aunque no se conozca bien su mecanismo de acción.

[2] La esquizofrenia es un trastorno en el que el paciente presenta síntomas de psicosis (p. ej., delirios, alucinaciones y comportamiento desorganizado). Los episodios psicóticos también se asocian al consumo de ciertas drogas (v. capítulo 48), a efectos adversos de tratamientos farmacológicos, por ejemplo, psicosis inducida por esteroides, o a trastornos como la manía, la depresión (v. capítulo 47) y la enfermedad de Alzheimer (v. capítulo 40).

[3] Una convincente reseña de lo que supone padecer esquizofrenia puede consultarse en Kean (2009) Schizophrenia Bulletin 35, 1034-1036. Actualmente, la autora es graduada en Farmacología.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA DE LA ESQUIZOFRENIA

FACTORES GENÉTICOS Y AMBIENTALES

Las causas de la esquizofrenia no están claras, aunque parecen estar implicados factores tanto genéticos como ambientales. Una persona puede presentar una estructura genética que predisponga a la esquizofrenia, pero también es posible que sea necesaria la exposición a determinados factores ambientales para que la enfermedad se desarrolle.

La enfermedad muestra un fuerte, aunque incompleto, componente hereditario. En familiares de primer grado, el riesgo desarrollar la enfermedad es de aproximadamente un 10%, aunque, incluso en gemelos monocigóticos (idénticos), uno de los cuales padece esquizofrenia, la probabilidad de que el otro este afectado es solo del 50%, lo que resalta la importancia del componente ambiental. Los estudios de asociación genética han identificado más de 100 potenciales genes de predisposición potencial (v. Aberg et al., 2013; Ripke et al., 2014), aunque está claro que no hay un único gen responsable. Se conocen asociaciones significativas entre polimorfismos en genes concretos y probabilidad de desarrollar esquizofrenia, pero no parece existir un gen cuya influencia sea primordial. Ciertos genes relacionados con la esquizofrenia también lo están con el trastorno bipolar (capítulo 47).

▼Las asociaciones más significativas son las establecidas con genes que controlan el desarrollo neuronal, la conectividad sináptica y la neurotransmisión glutamatérgica. Entre ellos se cuentan los de *neurregulina, disbindina, DISC-1, TCF4* y *NOTCH4.* Ratones transgénicos que infraexpresan la neurregulina-1, proteína implicada en el desarrollo y la plasticidad sinápticos y que controla la expresión del receptor NMDA, muestran un fenotipo similar en ciertos aspectos al de la esquizofrenia humana. La disfunción de los receptores NMDA se correlaciona con asociación genética a los genes de la D-aminoácido oxidasa (DAAO), enzima responsable de la metabolización de la D-serina, modulador alostérico de los NMDA (v. capítulo 38), y del activador de la DAAO (G72). La disbindina se localiza en los dominios de densidad postsináptica y se relaciona con el anclaje de receptores, incluidos los receptores NMDA. La DISC-1 –acrónimo inglés de «alterada en la esquizofrenia-1»– es una proteína vinculada a las proteínas citoesqueléticas y está implicada en la migración celular, el crecimiento de neuritas y el tráfico de receptores. Estudios genéticos poblacionales han constatado que *NOTCH4,* gen expresado en el desarrollo, y *TCF-4,* gen asociado también al retraso mental, están estrechamente correlacionados con la propensión a la esquizofrenia (Lennertz et al., 2011; Ikeda et al., 2013), aunque aún está por determinar su papel preciso en la etiología. Entre otros genes de predisposición sugeridos, algunos (como los de la monoaminooxidasa A [MAO-A], la tirosina hidroxilasa y el receptor de dopamina D_2) intervienen en la transmisión monoaminérgica en el SNC. Sin embargo, los datos actuales parecen indicar que la esquizofrenia se debe a una transmisión glutamatérgica anómala debida a una disminución de la función de los receptores NMDA (v. más adelante).

Se han identificado como posibles factores predisponentes ciertas influencias ambientales en una etapa temprana del desarrollo, especialmente las infecciones virales maternas. Este y otros datos sugieren que la esquizofrenia se asocia a trastornos del desarrollo neurológico que afectan fundamentalmente a la corteza cerebral y se producen en los primeros meses del desarrollo prenatal. Este enfoque está avalado por estudios de imagen cerebral que, en la fase inicial de la enfermedad, muestran una atrofia cortical patente, que puede aumentar con el tiempo de manera paralela a la progresión de la enfermedad (van Haren et al., 2007). Los estudios *post mortem* llevados a cabo en cerebros de pacientes esquizofrénicos muestran la existencia de neuronas corticales ectópicas y con una morfología anómala. Otros factores ambientales, como el consumo de cannabis en la adolescencia y al inicio de la edad adulta (v. capítulos 19 y 48), también pueden contribuir a que se manifieste la esquizofrenia.

BASES NEUROANATÓMICAS Y NEUROQUÍMICAS DE LA ESQUIZOFRENIA

Los diferentes síntomas de esquizofrenia parecen ser consecuencia de disfunciones en circuitos neuronales distintos. Las alteraciones en la vía mesolímbica (la proyección neuronal del área tegmentaria ventral [ATV] al núcleo *accumbens,* la amígdala y el hipocampo) se asocian a los síntomas positivos, mientras que los negativos se vinculan con cambios en la vía mesocortical (proyección del ATV hacia áreas de la corteza prefrontal).

Los principales neurotransmisores implicados en la patogenia de la esquizofrenia son la dopamina y el glutamato.

Dopamina

La teoría original sobre la implicación de la dopamina en la esquizofrenia fue propuesta por Carlson –galardonado con el Premio Nobel en 2000–, basándose en datos farmacológicos indirectos obtenidos en humanos y en animales de experimentación. La **anfetamina** libera dopamina en el cerebro y en humanos induce un síndrome conductual que semeja un episodio esquizofrénico agudo. Asimismo, las alucinaciones son un efecto secundario de la levodopa y de los agonistas dopaminérgicos utilizados para tratar la enfermedad de Parkinson (v. capítulo 40). En animales, la liberación de dopamina da lugar a un patrón específico de conducta estereotipada, semejante a las conductas repetitivas observadas en ocasiones en pacientes esquizofrénicos. Los agonistas potentes del receptor D_2, como la **bromocriptina,** producen efectos similares en animales y, como la anfetamina, agravan los síntomas de la esquizofrenia. Por otro lado, los antagonistas de la dopamina y los fármacos que bloquean el almacenamiento neuronal de dopamina (p. ej., **reserpina**) son eficaces en el control de los síntomas positivos de la esquizofrenia y en la prevención de alteraciones conductuales inducidas por anfetamina.

▼Actualmente se sabe que los síntomas positivos son consecuencia de *hiperactividad* en la vía dopaminérgica mesolímbica que activa receptores D_2 (una descripción más detallada de las vías de la dopamina en el cerebro se ofrece en el capítulo 39), mientras que los negativos pueden ser el resultado de una *disminución de la actividad* en la vía dopaminérgica mesocortical, en la que predominan los receptores D_1. Otras vías dopaminérgicas cerebrales (nigroestriada y tuberoinfundibular; v. capítulo 39) parecen funcionar normalmente en la esquizofrenia.

Existe una estrecha correlación entre potencia antipsicótica en la reducción de los síntomas positivos y el grado de bloqueo de los receptores D_2 (fig. 46.1), y los estudios de imagen de receptores han demostrado que la eficacia clínica de los antipsicóticos se alcanza sistemáticamente cuando la ocupación de los receptores D_2 alcanza el 80%.[4] Además, los estudios de imagen cerebral han revelado un aumento de la síntesis y liberación de dopamina en el cuerpo estriado de pacientes esquizofrénicos (Laruelle et al., 1999).[5] Cambios similares se han notificado en parientes próximos no esquizofrénicos, lo que indica que tales alteraciones pueden ser signos de predisposición a esquizofrenia más que manifestaciones de síntomas. La inyección de anfetamina produjo una liberación de dopamina dos o tres veces mayor en los sujetos con esquizofrenia que en los sujetos control. El efecto fue máximo en los esquizofrénicos durante los ataques agudos, mientras que no se manifestó durante las remisiones espontáneas, lo que constituye una clara evidencia de vinculación entre la liberación de dopamina y la sintomatología.

Por consiguiente, terapéuticamente, puede ser deseable *inhibir* la transmisión dopaminérgica en el sistema límbico e incrementarla en la corteza prefrontal (el modo de hacerlo se trata más adelante).

Glutamato

En humanos, los antagonistas de los receptores NMDA, como la **fenciclidina,** la **ketamina** y la **dizocilpina** (capítulo 38),

[4]Hay, sin embargo, excepciones a esta sencilla regla. Hasta un tercio de los pacientes esquizofrénicos no responden aunque el bloqueo de los receptores D_2 exceda el 90%, y la clozapina (v. tabla 46.1) puede ser eficaz a niveles de bloqueo muy inferiores.

[5]En algunos estudios sobre la esquizofrenia se ha observado un incremento en la densidad de receptores dopaminérgicos, aunque no de manera constante. La interpretación de dicho hallazgo se complica, debido a que se sabe que el tratamiento crónico con antipsicóticos incrementa la expresión de receptores dopaminérgicos.

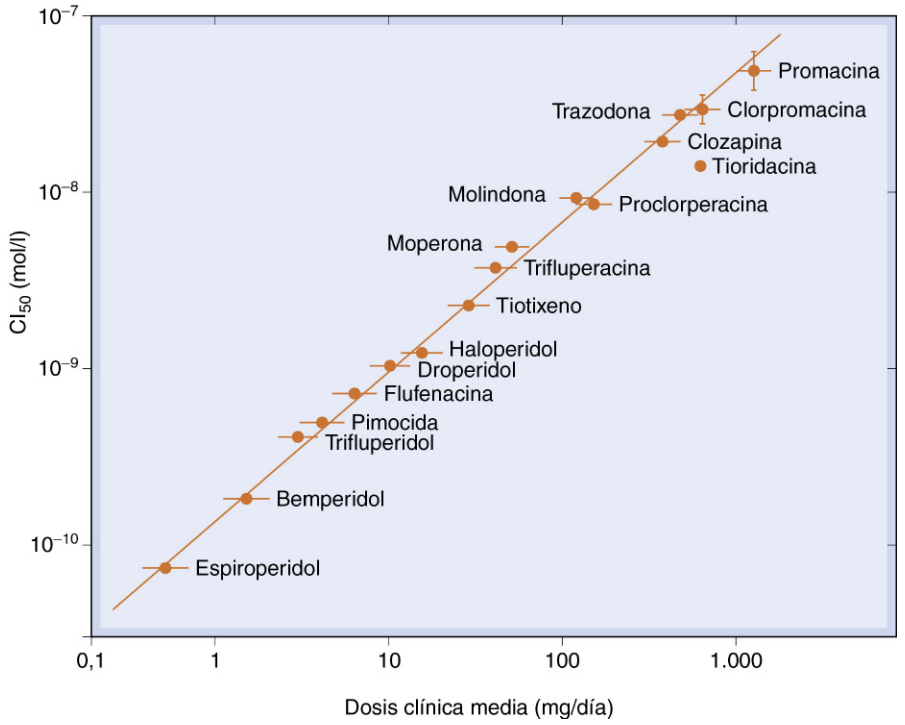


Fig. 46.1 Correlación entre la potencia clínica y la afinidad de los antipsicóticos por los receptores dopaminérgicos D_2. La potencia clínica se expresa como dosis diaria utilizada para tratar la esquizofrenia, y la afinidad se expresa como la concentración necesaria para producir un 50% de inhibición en la unión de haloperidol. *(Tomado de Seeman P et al. 1976 Nature 361, 717.)*

pueden producir síntomas tanto positivos como negativos, además de déficit cognitivo, a diferencia de la anfetamina, que solo produce síntomas positivos. En cerebros de pacientes esquizofrénicos, la expresión del transportador de glutamato VGLUT1 está reducida, lo que podría ser un indicio del deterioro de las terminaciones nerviosas glutamatérgicas. Por consiguiente, se ha propuesto que la esquizofrenia se debe a una alteración de la neurotransmisión glutamatérgica que se manifiesta con una reducción de la función de los receptores NMDA (hipótesis de la hipofunción de NMDA; v. Coyle et al., 2012). En coherencia con dicha hipótesis, los ratones transgénicos en los que la expresión de receptores NMDA está reducida (no abolida, ya que ello resulta mortal) muestran comportamientos estereotipados e interacción social reducida, características propias de la esquizofrenia humana y que responden a los fármacos antipsicóticos.

▼Las neuronas glutamatérgicas y la neuronas GABAérgicas desempeñan papeles complejos en el control del nivel de la actividad de las vías neuronales implicadas en la esquizofrenia. Se cree que la hipofunción de los receptores NMDA *disminuye* el nivel de actividad en las neuronas dopaminérgicas mesocorticales. Esto daría lugar a una reducción de la liberación de dopamina en la corteza prefrontal y puede incrementar los síntomas negativos de esquizofrenia. Es posible que la hipofunción de los receptores NMDA en la corteza afecte a las interneuronas GABAérgicas y altere el procesamiento cortical, provocando deterioro cognitivo. Además, la hipofunción en las neuronas GABAérgicas reduce la inhibición del estímulo de entrada cortical excitador al ATV y, por tanto, *potencia* la actividad en la vía dopaminérgica mesolímbica. En consecuencia, la hipofunción de los receptores NMDA puede incrementar la liberación de dopamina en áreas límbicas, como el núcleo *accumbens*, generando síntomas positivos.

Dados los indicios que apuntan a que los síntomas esquizofrénicos puedan deberse a una reducción de la función de los receptores NMDA, se está trabajando en el desarrollo de nuevos fármacos que potencien dicha función, aunque no hasta un grado en el que se torne neurotóxico (v. capítulo 40); esto podría conseguirse por medio de la activación con un agonista del sitio facilitador de la glicina en el receptor NMDA (v. capítulo 38), o elevando las concentraciones extracelulares de glicina mediante inhibición del transportador GlyT1.[6]

Hay otras vías glutamatérgicas –corticoestriada, talamocortical, corticotalámica y corticotroncoencefálica– que también se consideran implicadas en la esquizofrenia. Normalmente, el tálamo actúa como filtro para limitar la entrada sensorial innecesaria a la corteza. La alteración de los estímulos de entrada normales al tálamo, por ejemplo, por reducción de la transmisión glutamatérgica o GABAérgica, imposibilita la función de esta «puerta sensorial» y permite que los estímulos de entrada no inhibidos alcancen la corteza. La función del tálamo en la esquizofrenia ha sido revisada por Sim et al. (2006).

Neurodegeneración

Factores como las anomalías estructurales en cerebros de esquizofrénicos o la progresión de la enfermedad –ausencia de síntomas en la primera infancia, probabilidad de que los síntomas positivos se manifiesten antes que los negativos, empeoramiento progresivo, respuesta reducida a los fármacos con el tiempo y desarrollo de demencia– indican la implicación de un proceso neurodegenerativo en la enfermedad. Las causas de dicha neurodegeneración no están claras, aunque es posible que se relacionen con excitotoxicidad inducida por glutamato (v. capítulo 40).

Cabe esperar que un mayor conocimiento de las alteraciones de la transmisión glutamatérgica en la esquizofrenia conduzca al desarrollo de fármacos antipsicóticos nuevos y mejorados.

Modelos animales

Es necesario desarrollar modelos animales de esquizofrenia que simulen sus componentes positivos, negativos y de déficit cognitivo. La enfermedad se presenta como un trastorno heterogéneo en

[6]Desgraciadamente, el inhibidor del transportador GlyT1 **bitopertina** fracasó como antipsicótico en los ensayos clínicos, aunque es posible que mantenga su eficacia en el tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

el que quienes lo padecen muestran diferentes combinaciones de síntomas, originados por distintas anomalías neuronales. En líneas generales, los modelos clásicos reflejan comportamientos derivados de la intensificación de la transmisión dopaminérgica en el cerebro. En consecuencia, es probable que muestren resultados positivos con fármacos que presentan actividad antagonista de los receptores de dopamina. Los modelos basados en la inhibición de la función de receptores NMDA por la fenciclidina (PCP) y otros fármacos afines han ganado aceptación en los últimos años. En humanos, la PCP produce un síndrome similar a la esquizofrenia (v. capítulo 48). También se están explorando varios modelos genéticos. Estos se han centrado en proteínas como la DISC-1, implicada en la esquizofrenia, y en receptores y transportadores de neurotransmisores, como el glutamato y la dopamina. No obstante, como se indicó anteriormente, la base genética de la esquizofrenia es multifactorial y los factores ambientales son también importantes. Así pues, la mutación de un único gen solo aporta una información limitada. Se carece de modelos de déficits cognitivos y síntomas negativos. El desarrollo de tales modelos constituye un notable reto que requiere un mejor conocimiento de los procesos fisiopatológicos implicados en los diferentes síntomas. Más detalles sobre el desarrollo de nuevos modelos animales de esquizofrenia pueden consultarse en Pratt et al. (2012).

Naturaleza de la esquizofrenia

- La esquizofrenia es una enfermedad psicótica caracterizada por delirios, alucinaciones y trastorno del pensamiento (síntomas positivos), junto con retraimiento social y ausencia de respuestas emocionales (síntomas negativos) y deterioro cognitivo.
- Los episodios agudos (fundamentalmente con síntomas positivos) recidivan con frecuencia y evolucionan a una esquizofrenia crónica, en la que predominan los síntomas negativos.
- Afecta a alrededor del 1% de la población, con un componente hereditario significativo. Estudios de vinculación genética sugieren la implicación de numerosos genes, sin que exista un único «gen de la esquizofrenia».
- Las pruebas farmacológicas concuerdan, en general, con la hipótesis de la desregulación dopaminérgica y la hipoactividad del glutamato; también las observaciones bioquímicas, la eficacia clínica y los estudios de imagen.

ANTIPSICÓTICOS

CLASIFICACIÓN DE LOS ANTIPSICÓTICOS

Se dispone de más de 40 fármacos antipsicóticos de uso clínico. En ellos se han diferenciado dos grupos: los desarrollados originalmente (p. ej., **clorpromacina, haloperidol** y similares), definidos como *antipsicóticos de primera generación, típicos* o *convencionales,* y los más recientes (p. ej., **clozapina, risperidona**), clasificados como *antipsicóticos de segunda generación* o *atípicos.* La tabla 46.1 resume los principales medicamentos de este tipo empleados en clínica.

▼El término «atípico» se usa con profusión, aunque no está claramente definido. De hecho, hace referencia a la menor tendencia de los compuestos más recientes a producir efectos motores adversos, aunque también se utiliza para aludir a los preparados que presentan un perfil farmacológico distinto del de los compuestos de primera generación. En la práctica, a veces sirve, aunque no con gran utilidad, para distinguir el grupo de antagonistas de la dopamina de primera generación, que es numeroso pero homogéneo, del grupo, más diversificado, de compuestos recientes descritos más adelante.

La actividad terapéutica del fármaco prototipo, la **clorpromacina,** en pacientes esquizofrénicos fue descubierta en 1947 gracias a las atentas observaciones de un cirujano francés, Laborit. Este investigador probó varias sustancias, incluida la **prometacina,** para determinar su capacidad de aliviar los signos de estrés en pacientes sometidos a cirugía, y concluyó que la prometacina ejercía un efecto calmante distinto de la mera sedación. La modificación de la estructura de la fenotiacina condujo a la clorpromacina, cuyo efecto antipsicótico fue demostrado en humanos, a instancias de Laborit, por Delay y Deniker en 1953. Este fármaco presentaba propiedades singulares para controlar los síntomas en pacientes psicóticos. La eficacia clínica de las fenotiacinas fue descubierta mucho antes de que se intuyera su mecanismo (y tanto menos de que se conociera).

La investigación farmacológica puso de manifiesto que las fenotiacinas, antipsicóticos de primera generación, bloqueaban la acción de distintos mediadores, como la histamina, las catecolaminas, la acetilcolina y la 5-HT, y esta amplia diversidad de acciones hizo que a la clorpromacina se le diera el nombre comercial de Largactil *(large action).* Actualmente se sabe (v. fig. 46.1) que el antagonismo dopaminérgico es el principal determinante de la acción antipsicótica.

Clasificación de los antipsicóticos

- Las principales categorías son las siguientes:
  - Antipsicóticos de primera generación («típicos», «clásicos» o «convencionales») (p. ej., **clorpromacina, haloperidol, flufenacina, flupentixol, clopentixol**).
  - Antipsicóticos de segunda generación («atípicos») (p. ej., **clozapina, risperidona, sertindol, quetiapina, amisulprida, aripiprazol, zotepina**, **ciprasidona**).
- La distinción entre los de primera y segunda generación no está clara, pero se fundamenta en lo siguiente:
  - Perfil de receptores sensibles.
  - Incidencia de efectos secundarios extrapiramidales (menor en los de segunda generación).
  - Eficacia (específicamente de la **clozapina**) en pacientes «resistentes al tratamiento».
  - Eficacia contra síntomas negativos.

EFICACIA CLÍNICA

La eficacia clínica de los antipsicóticos para que los pacientes esquizofrénicos lleven una vida más normal se ha constatado en numerosos ensayos controlados. La población ingresada en hospitales psiquiátricos (principalmente esquizofrénicos crónicos) se redujo sensiblemente en los años cincuenta y sesenta, y se debió en gran parte a la introducción de los fármacos antipsicóticos, aunque de igual manera fue importante el cambio de actitud en la opinión pública y los profesionales en lo que concierne a la hospitalización de enfermos mentales.

Los antipsicóticos presentan notables inconvenientes, entre los que cabe citar los siguientes:

- No todos los esquizofrénicos responden a la farmacoterapia, y se recomienda probar la **clozapina** en pacientes resistentes a otros antipsicóticos. El 30% de los casos que no responden se clasifican como «resistentes al tratamiento» y representan un importante problema terapéutico. Se desconoce el motivo de la diferencia entre los pacientes que responden y los que no lo hacen, aunque hay ciertos datos (no concluyentes) que sugieren que pueden estar implicados algunos polimorfismos en la familia de los receptores de dopamina o de 5-HT.
- Aunque la mayoría de los antipsicóticos controlan eficazmente los síntomas positivos (trastornos del pensamiento, alucinaciones, delirios, etc.), no alivian los

Tabla 46.1 Características de algunos antipsicóticos destacados

	Afinidad por receptores						Principales efectos secundarios				
Fármaco	D_1	D_2	α_1	H_1	*mACh*	*5-HT$_{2A}$*	*EEP*	*Sed*	*Hipo*	*Otros*	**Observaciones**
Clorpromacina	++	++	+++	+++	++	+++	++	+++	++	Prolactina elevada (ginecomastia)	Clase de las fenotiacinas
										Hipotermia	La flufenacina y la trifluoperacina son similares, pero: • No producen ictericia • Producen menos hipotensión • Producen más EEP
										Efectos anticolinérgicos	
										Reacciones de hipersensibilidad	
										Ictericia obstructiva	
											Flufenacina disponible en preparación de absorción retardada
											La periciacina y la pipotiacina causan menos EEP, probablemente por su mayor efecto agonista muscarínico
Haloperidol	++	+++	++	+	–	++	+++	–	+	Como clorpromacina, aunque no produce ictericia	Clase de las butirofenonas
										Menos efectos secundarios anticolinérgicos	Antipsicótico profusamente utilizado
											Fuerte tendencia a EEP
											Disponible en preparación de absorción retardada
Flupentixol	+++	+++		+++	–	+	++	+	+	Prolactina elevada (ginecomastia)	Clase de las tioxantinas
										Agitación	El clopentixol es similar
											Disponible en preparación de absorción retardada
Sulpirida	–	++	–	–	–	–	+	+	–	Prolactina elevada (ginecomastia)	Clase de las benzamidas
											Antagonista D_2/D_3 selectivo
											Menos EEP que el haloperidol (la razón no está clara, aunque puede deberse a acción en D_3 o a agonismo parcial muy débil en D_2)
											Aumenta la alerta en pacientes apáticos
											Se absorbe poco
											La amisulprida y la pimocida (de larga duración) son similares
Clozapina	+	+	+++	++++	++	+++	–	++	++	Riesgo de agranulocitosis (~1%): necesario hemograma periódico	Clase de las dibenzodiacepinas
										Convulsiones	Sin EEP (primer antipsicótico de segunda generación)

(Continúa)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 46.1 *(cont.)*

Fármaco	Afinidad por receptores						Principales efectos secundarios			Otros	Observaciones
	D_1	D_2	α_1	H_1	mACh	5-HT_{2A}	EEP	Sed	Hipo		
Clozapina *(cont.)*										Salivación	Muestra eficacia en pacientes «resistentes al tratamiento» y reduce la incidencia de suicidios
										Efectos secundarios anticolinérgicos	Eficaz contra síntomas negativos y positivos
										Ganancia de peso	La olanzapina es en cierta medida menos sedante, sin riesgo de agranulocitosis, pero con eficacia cuestionable en pacientes resistentes al tratamiento
Risperidona	+	+++	+++	++	–	++++ (¿AI?)	+	++	++	Ganancia de peso	Riesgo significativo de EEP
										EEP con dosis altas	¿Eficaz contra síntomas negativos?
										Hipotensión	Potente sobre receptores D_4
											Disponible en preparación de absorción retardada
											La paliperidona es un metabolito de la risperidona
Quetiapina	+	+	+++	+++	+	+	–	++	++	Taquicardia	Baja incidencia de EEP
										Somnolencia	No aumenta la secreción de prolactina
										Sequedad de la boca	Agonista parcial de 5-HT_{1A}
										Estreñimiento	Acción corta (semivida plasmática ~6 h)
										Ganancia de peso	
Aripiprazol	+	++++ (AP)	++	++	–	+++	–	+	–	–	Acción prolongada (semivida plasmática ~3 días)
											Perfil de agonista parcial de D_2 inusual, que puede ser responsable de la escasez de efectos secundarios
											También agonista parcial de 5HT_{1A}
											Sin efecto sobre la secreción de prolactina
											Sin ganancia de peso
											Disponible en preparación de absorción retardada
Ciprasidona	++	+++	+++	++	–	++++	+	–	+	Cansancio	Baja incidencia de EEP
										Náuseas	Sin ganancia de peso
											¿Eficaz contra síntomas negativos?
											Acción corta (semivida plasmática ~8 h), aunque disponible en preparación de absorción retardada

+, pKi 5-7; ++, pKi 7-8; +++, pKi 8-9; ++++, pKi > 9.
5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, receptores de tipo 1A y 2A de 5-hidroxitriptamina; α_1, receptor α_1 adrenérgico; AI, agonista inverso; AP, agonista parcial; D_1, D_2, D_3, D_4, tipos 1, 2, 3 y 4 de receptores de dopamina, respectivamente; ECG, electrocardiografía; EEP, efectos secundarios extrapiramidales; H_1, receptor de histamina tipo 1; Hipo, hipotensión; mACh, receptor muscarínico de acetilcolina; Sed, sedación.
Tabla basada en datos contenidos en Guide to Pharmacology (www.guidetopharmacology.org/) y base de datos del NIMH Psychoactive Drug Screening Program (http://pdsp.med.unc.edu/). Cuando están disponibles, se aportan datos obtenidos de receptores humanos.

negativos (retraimiento emocional, asilamiento social) y el deterioro cognitivo.
- Provocan una amplia gama de efectos adversos, como trastornos motores extrapiramidales, y acciones endocrinas y sedantes (v. tabla 46.1), en ocasiones graves y que condicionan el cumplimiento por parte del paciente.
- Pueden reducir la supervivencia por sus efectos cardíacos (proarrítmicos) (v. capítulo 21).

Se preveía que los antipsicóticos de segunda generación superarían en cierta medida estas limitaciones. Sin embargo, un metaanálisis (Leucht et al., 2009) concluyó que solo algunos de los antipsicóticos de segunda generación analizados mostraban mayor eficacia global, por lo que resulta evidente la necesidad de desarrollar nuevos tratamientos.

El cese brusco de la administración de antipsicóticos puede desencadenar un inmediato episodio psicótico diferenciado de la enfermedad subyacente.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

RECEPTORES DE DOPAMINA

La clasificación de los receptores de dopamina en el sistema nervioso central se trata en el capítulo 39 (v. tabla 39.1). Hay cinco subtipos, agrupados en dos clases funcionales: el tipo D_1, que comprende D_1 y D_5, y el tipo D_2, que engloba D_2, D_3 y D_4. Los antipsicóticos deben sus efectos terapéuticos fundamentalmente al bloqueo de los receptores D_2.[7] Como se ha indicado, los efectos antipsicóticos requieren un bloqueo de alrededor del 80% de los receptores D_2. Los compuestos de primera generación tienen cierta selectividad por receptores D_2 respecto a receptores D_1, mientras que algunos de los más recientes (p. ej., **sulpirida**, **amisulprida, remoxiprida**) son muy selectivos para los receptores D_2. Se han desarrollado antagonistas de D_2 que se disocian rápidamente del receptor (p. ej., **quetiapina**) y agonistas parciales de D_2 (p. ej., **aripiprazol**), para intentar reducir los efectos secundarios motores extrapiramidales (v. más adelante).

Se piensa que el antagonismo de los receptores D_2 en la vía mesolímbica es el mecanismo que alivia los síntomas positivos de la esquizofrenia. Desafortunadamente, los antipsicóticos administrados por vía sistémica no discriminan entre receptores D_2 en regiones cerebrales definidas, de modo que también resultan bloqueados receptores D_2 localizados en otras vías encefálicas. Así, los antipsicóticos producen efectos motores adversos (por bloqueo de los receptores D_2 en la vía nigroestriada), aumentan la producción de prolactina (por bloqueo de los receptores D_2 en la vía tuberoinfundibular), reducen la percepción de placer (por bloqueo de los receptores D_2 en el componente de recompensa de la vía mesolímbica) y, tal vez, en ocasiones empeoran los síntomas negativos de la esquizofrenia (por bloqueo de los receptores D_2 en la corteza prefrontal, aunque estos solo se expresan con baja densidad, y la abundancia de receptores D_1 es mayor). Aunque todos los antipsicóticos bloquean los receptores D_2 y, en consecuencia, deberían en teoría inducir todos estos efectos adversos, algunos presentan alguna actividad farmacológica adicional (p. ej., antagonismo de los receptores mACh y de los receptores 5-HT_{2A}), que, con grados variables, mejora estos efectos adversos. El antagonismo del receptor 5-HT_{2A} contribuye a aliviar los efectos negativos y el deterioro cognitivo de la esquizofrenia.

Tradicionalmente se ha considerado que las acciones terapéuticas de los fármacos antipsicóticos son de presentación retardada, aun cuando el bloqueo de los receptores de dopamina sea inmediato. No obstante, este planteamiento ha sido cuestionado (Kapur et al., 2005; Leucht et al., 2005). En estudios en animales, la administración crónica de antipsicóticos produce cambios compensatorios en el cerebro, por ejemplo, reducción de la actividad de las neuronas dopaminérgicas y proliferación de los receptores de dopamina, detectables como aumento de la unión a haloperidol, con una hipersensibilidad farmacológica a la dopamina que evoca el fenómeno de la hipersensibilidad a la desnervación (capítulo 12). No se conoce bien el mecanismo en virtud del cual se producen estos efectos retardados. Es probable que contribuyan al desarrollo de *discinesias tardías* no deseadas. Sin embargo, el efecto sedante de los antipsicóticos es inmediato, lo que facilita su uso en urgencias conductuales agudas.

Mecanismo de acción de los antipsicóticos



- Todos los antipsicóticos son antagonistas o agonistas parciales de los receptores D_2 de dopamina, pero la mayoría bloquean también otros receptores.
- En general, la potencia de los antipsicóticos es paralela a su actividad de los receptores D_2, aunque las acciones sobre otros receptores (p. ej., 5-HT_{2A} y muscarínicos) pueden reducir los efectos secundarios extrapiramidales.
- La actividad en los receptores muscarínicos, H_1 y α-adrenérgicos puede determinar el perfil de efectos secundarios.
- Los estudios de imagen sugieren que el efecto terapéutico requiere aproximadamente un 80% de ocupación de receptores D_2.

RECEPTORES DE 5-HIDROXITRIPTAMINA

La idea de que la disfunción serotoninérgica está implicada en la esquizofrenia ha ganado y perdido aceptación muchas veces (v. Busatto y Kerwin, 1997). En origen, dicha idea se fundamentaba en que la LSD, agonista parcial de los receptores 5-HT_{2A} (v. capítulos 15 y 48), produce alucinaciones. Actualmente hay cierto consenso en que la 5-HT no está directamente implicada en la patogenia de la esquizofrenia. Sin embargo, la manipulación farmacológica de la actividad de los receptores de 5-HT, combinada con el antagonismo de los receptores D_2, ha originado fármacos con mejores perfiles terapéuticos.[8] Existe una amplia diversidad de receptores de 5-HT (v. capítulos 15 y 39) con diferentes funciones en el organismo. El receptor 5-HT_{2A} y, en menor medida, el 5-HT_{1A} son las dianas farmacológicas relevantes en el tratamiento de la esquizofrenia.

Los receptores 5-HT_{2A} son receptores acoplados a proteínas G_i/G_o y su activación produce inhibición neuronal (por disminución de la excitabilidad neuronal en el soma y por disminución de la liberación de transmisores en las terminaciones nerviosas; v. capítulo 39). De este modo, en la vía nigroestriada, los receptores 5-HT_{2A} controlan la liberación de dopamina.

[7]El receptor D_4 atrajo la atención por el alto grado de polimorfismo genético que muestra en humanos y porque algunos de los nuevos antipsicóticos (p. ej., clozapina) presentan una elevada afinidad por este subtipo de receptores. Sin embargo, un antagonista específico de los receptores D_4 se demostró ineficaz en ensayos clínicos.

[8]Los primeros antipsicóticos (p. ej., clorpromacina) actuaban sobre varios receptores, pero también presentaban efectos adversos que se debían a estas acciones. Hacia finales del siglo XX, el desarrollo de fármacos, no solo antipsicóticos, se orientaba en buena medida hacia el desarrollo de agentes con una sola acción, con la intención de reducir los efectos secundarios adversos. Esta filosofía condujo a la búsqueda de antagonistas selectivos de receptores D_4, que se demostraron ineficaces. En la actualidad se tiende a considerar que los fármacos con varias acciones seleccionadas (p. ej., combinación de antagonismo de D_2 y de 5-HT_{2A}) podrían tener un perfil terapéutico más conveniente.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Los fármacos con propiedades antagonistas de 5-HT_{2A} (p. ej., **olanzapina** y risperidona) potencian la liberación de dopamina en el estriado, reduciendo el efecto inhibidor de la 5-HT. Así se reducen los efectos secundarios extrapiramidales (v. más adelante). En cambio, en la vía mesolímbica, se cree que los efectos combinados de antagonismo de D_2 y de 5-HT_{2A} contrarrestan el incremento de la función de la dopamina inductor de síntomas positivos de la esquizofrenia. Al aumentar la liberación de dopamina y de glutamato en el circuito mesocortical, el antagonismo de los receptores 5-HT_{2A} puede mejorar los síntomas negativos de la esquizofrenia (Stahl, 2008).

Los receptores 5-HT_{1A} son autorreceptores somatodendríticos inhibidores de la liberación de 5-HT (v. capítulo 39). Los antipsicóticos que son agonistas o agonistas parciales en receptores 5-HT_{1A} (p. ej., **quetiapina;** v. tabla 46.1) pueden disminuir la liberación de 5-HT, potenciando así la liberación de dopamina en el estriado y en la corteza prefrontal.

Los receptores de 5-HT como dianas moleculares en el desarrollo de nuevos antipsicóticos se analizan al final de este capítulo.

RECEPTORES MUSCARÍNICOS DE ACETILCOLINA

Se sabe que algunos antipsicóticos fenotiacínicos (p. ej., **periciacina**) causan menos efectos secundarios extrapiramidales que otros, hecho que se considera correlacionado con sus acciones antagonistas muscarínicas. Además, ciertos fármacos de segunda generación poseen propiedades antagonistas muscarínicas (p. ej., olanzapina). Se piensa que, en el estriado, las terminaciones nerviosas dopaminérgicas inervan interneuronas colinérgicas que expresan receptores D_2 inhibidores (Pisani et al., 2007). Se considera que, normalmente, existe equilibrio entre la activación de los receptores D_2 y la de los muscarínicos. El bloqueo de receptores D_2 en el estriado con un antipsicótico induce aumento de la liberación de acetilcolina y de la actividad en los receptores muscarínicos, y produce efectos secundarios extrapiramidales, contrarrestados si los antagonistas de D_2 también presentan actividad antagonista muscarínica. El mantenimiento del equilibrio dopamina/acetilcolina fue también el fundamento de la utilización del antagonista muscarínico **benzotropina** para reducir los efectos extrapiramidales de los antipsicóticos (v. capítulo 40). No obstante, los antagonistas muscarínicos provocan efectos secundarios, como estreñimiento, sequedad de boca y visión borrosa.

EFECTOS ADVERSOS

TRASTORNOS MOTORES EXTRAPIRAMIDALES

Los antipsicóticos producen dos tipos principales de trastornos motores en humanos: *distonías agudas* y *discinesias tardías*, conocidas en conjunto como *efectos secundarios extrapiramidales*. Todos ellos son consecuencia directa o indirecta del bloqueo de los receptores D_2 en la vía nigroestriada. Los efectos extrapiramidales son uno de los principales inconvenientes de los antipsicóticos de primera generación. Se creía que los de segunda generación tendrían menos tendencia a causarlos. No obstante, un estudio a largo plazo sobre varios de ellos (olanzapina, risperidona, quetiapina y **ciprasidona**) concluyó que también inducen tales efectos (v. Lieberman y Stroup, 2011). Incluso el aripiprazol, que es un agonista parcial de D_2, es capaz de producirlos.

Las ***distonías agudas*** son movimientos involuntarios (agitación, espasmos musculares, lengua protruida, desviación de la mirada hacia arriba, espasmo muscular cervical) a menudo acompañados de síntomas parkinsonianos (capítulo 40). Suelen producirse en las primeras semanas, y se atenúan posteriormente, y son reversibles al interrumpir el tratamiento. Su evolución es acorde con el bloqueo de la vía nigroestriada dopaminérgica. El bloqueo concomitante de los receptores muscarínicos y los receptores 5-HT_{2A} mitiga los efectos motores de los antagonistas de los receptores de dopamina (v. anteriormente).

La ***discinesia tardía*** (v. Klawans et al., 1988) afecta tras meses o años (de ahí su nombre) al 20-40% de los pacientes tratados con antipsicóticos de primera generación, y es uno de los principales problemas del tratamiento antipsicótico. Su importancia se debe a que es un cuadro incapacitante y a menudo irreversible, que suele empeorar al retirar el fármaco y que es resistente al tratamiento. El síndrome consiste en movimientos involuntarios, con frecuencia de la cara y la lengua, aunque también del tronco y las extremidades, que pueden resultar gravemente incapacitantes. Se asemeja al que se observa después del tratamiento prolongado de la enfermedad de Parkinson con **levodopa** (v. capítulo 40). Su incidencia depende en gran medida del fármaco, la dosis y la edad, y es más frecuente en pacientes de más de 50 años.

▼ Hay varias teorías sobre el mecanismo de la discinesia tardía (v. Casey, 1995). Una es la que la asocia al aumento gradual del número de receptores D_2 en el estriado, menos significativo con los antipsicóticos de segunda generación que con los de primera. Otra posibilidad es que el bloqueo crónico de los receptores de dopamina inhibidores incremente la liberación de catecolaminas y/o de glutamato en el estriado, provocando neurodegeneración excitotóxica (capítulo 40).

Los fármacos que se disocian rápidamente de los receptores D_2 (p. ej., clozapina, olanzapina, **sertindol**) inducen efectos extrapiramidales menos graves. Una posible explicación de ello (v. Kapur y Seeman, 2001) es que, con un compuesto que se disocia rápido, una breve producción de dopamina puede superar eficazmente el bloqueo por acción competitiva (v. capítulo 2), mientras que con uno de disociación lenta, el nivel del bloqueo tarda en responder a la presencia de dopamina endógena y, en la práctica, tiene actividad de antagonista no competitivo. Los efectos motores adversos se evitan si la ocupación fraccional del receptor cae durante los aumentos fisiológicos de dopamina. Una ampliación de esta idea sería, tal vez, que una pequeña activación del receptor D_2 pudiera ser beneficiosa. Esta puede producirse, por ejemplo, mediante fármacos que sean agonistas parciales de D_2 (p. ej., aripiprazol) en vez de antagonistas simples. Se considera que los agonistas parciales reducen la hiperactivación de receptores D_2 en la vía mesolímbica, aliviando los síntomas positivos de la esquizofrenia, aunque proporcionan la suficiente estimulación de receptores D_2 en la vía mesocortical para evitar los síntomas negativos y, en la vía nigroestriada, para reducir la incidencia de los efectos secundarios extrapiramidales. Se han desarrollado nuevos agonistas parciales de D_2, aunque también han surgido dudas sobre su eficacia y su seguridad.

EFECTOS ENDOCRINOS

La dopamina, liberada en la eminencia media por neuronas de la vía tuberohipofisaria (v. capítulos 33 y 39), actúa fisiológicamente por medio de los receptores D_2 para inhibir la secreción de prolactina. Así pues, el bloqueo de los receptores D_2 por los fármacos antipsicóticos puede aumentar la concentración plasmática de prolactina (fig. 46.2), provocando tumefacción mamaria, dolor y producción de leche (conocida como «galactorrea»), tanto en hombres como en mujeres. Como se aprecia en la figura 46.2, el efecto se mantiene durante la administración crónica de antipsicóticos, sin que haya habituación. Se han notificado otras alteraciones endocrinas menos pronunciadas, como una reducción de la secreción de hormona del crecimiento, que, a diferencia de la respuesta de la prolactina, se consideran relativamente intrascendentes desde el punto de vista clínico. Por su efecto agonista parcial de los receptores D_2, el aripiprazol, a diferencia de otros antipsicóticos, reduce la secreción de prolactina.

OTROS EFECTOS ADVERSOS

La mayoría de los antipsicóticos bloquean diversos receptores, especialmente de acetilcolina (muscarínico), de histamina (H_1), de noradrenalina (α) y de 5-HT (v. tabla 46.1). Ello da lugar a diversos efectos secundarios.

Trastornos motores producidos por antipsicóticos

- Principal problema del tratamiento con antipsicóticos.
- Se producen dos tipos de trastornos:
  - Distonías agudas reversibles y síntomas parkinsonianos (en realidad, los antipsicóticos generalmente empeoran la enfermedad de Parkinson y bloquean las acciones de los medicamentos utilizados para tratarla).
  - Discinesia tardía de desarrollo lento, a menudo irreversible.
- Los síntomas agudos consisten en movimientos involuntarios, temblor y rigidez, y probablemente son consecuencia directa del bloqueo de receptores de dopamina del sistema nigroestriado.
- La discinesia tardía consiste principalmente en movimientos involuntarios de la cara y las extremidades, y aparece tras meses o años de tratamiento antipsicótico. Podría estar asociada a un aumento de receptores de dopamina en el cuerpo estriado. El tratamiento no suele ser tener éxito.
- La incidencia de distonías agudas y de discinesias tardías es menor con los nuevos antipsicóticos de segunda generación, y es especialmente baja con la **clozapina,** el **aripiprazol** y la **zotepina.**

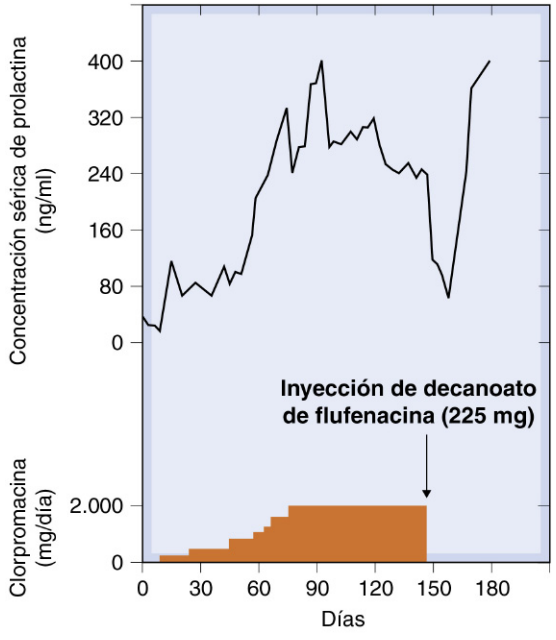


Fig. 46.2 Efectos de los antipsicóticos sobre la secreción de prolactina en un paciente esquizofrénico. Cuando la dosis diaria de clorpromacina fue reemplazada por una inyección de absorción retardada de flufenacina, la prolactina plasmática disminuyó inicialmente por el retraso de la absorción y, a continuación, recuperó las concentraciones elevadas. *(Tomado de Meltzer HY et al. 1978 In: Lipton et al. (eds) Psychopharmacology: A Generation in Progress. Raven Press, New York.)*

Se puede producir disfunción sexual –disminución de la libido y la excitación, así como dificultad de erección y eyaculación en los hombres– por el bloqueo de receptores de dopamina, muscarínicos y α_1.

Numerosos antipsicóticos provocan somnolencia y sedación, que tienden a disminuir con el uso continuado. La actividad antihistamínica (H_1) es característica de ciertos antipsicóticos fenotiacínicos (p. ej., clorpromacina y **metotrimepracina**) y contribuye a sus propiedades sedantes y antieméticas (capítulos 39 y 44), pero no a su acción antipsicótica específica.

El bloqueo de los receptores muscarínicos causa diversos efectos periféricos, como visión borrosa, presión intraocular elevada, sequedad de la boca y los ojos, estreñimiento y retención urinaria (v. capítulo 13). No obstante, en ocasiones también puede resultar beneficioso en lo que respecta a los efectos secundarios extrapiramidales (v. anteriormente).

El bloqueo de los receptores α-adrenérgicos causa *hipotensión ortostática* (v. capítulo 14), pero no parece desempeñar ningún papel importante en su acción antipsicótica.

La ganancia de peso es un efecto secundario frecuente y problemático. Con varios fármacos antipsicóticos atípicos se registra un incremento del riesgo de diabetes y de enfermedades cardiovasculares, probablemente relacionado con sus acciones antagonistas en los receptores H_1, 5-HT y muscarínicos.

Los antipsicóticos pueden prolongar el intervalo QT en el corazón (v. capítulo 21), y pueden generar arritmias y aumentar el riesgo de muerte súbita (Jolly et al., 2009).

Pueden producirse diversas reacciones idiosincrásicas y de hipersensibilidad, las más importantes de las cuales son las siguientes:

- *Ictericia,* generada por las fenotiacinas más antiguas, como la clorpromacina. Suele ser leve, asociada a elevación de la actividad de la fosfatasa alcaliza sérica (con patrón «obstructivo»), y desaparece de inmediato cuando se retira el fármaco o es reemplazado por otro antipsicótico químicamente diferente.
- La *leucopenia* y la *agranulocitosis* son infrecuentes, pero potencialmente mortales, y se registran en las primeras semanas de tratamiento. La incidencia de la primera (generalmente reversible) es inferior a 1 de cada 10.000 casos para la mayoría de los antipsicóticos, pero mucho mayor (1-2%) para la clozapina, que, en consecuencia, requiere control del hemograma. El efecto es reversible, siempre y cuando se interrumpa la administración del fármaco al primer signo de leucopenia o anemia. La olanzapina no parece presentar este problema.
- Las *reacciones cutáneas de tipo urticaria* son frecuentes, pero habitualmente leves. También puede producirse una sensibilidad excesiva a la luz ultravioleta.
- El *síndrome neuroléptico maligno* es una complicación infrecuente, pero grave, similar a la hipertermia maligna provocada por ciertos anestésicos (v. capítulo 41). La rigidez muscular va acompañada de elevación rápida de la temperatura corporal y de confusión mental. Suele ser reversible, pero en el 10-20% de los casos se produce la muerte por fallo renal o cardiovascular.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS

La **clorpromacina,** como otras fenotiacinas, se absorbe de forma errática tras su administración oral. La figura 46.3 muestra la amplia variación de la concentración plasmática máxima en función de la dosis en 14 pacientes. En los cuatro pacientes tratados con las dosis más altas (6-8 mg/kg), dicha variación llegó a ser 90 veces mayor que la de los demás: de estos pacientes, dos mostraron efectos secundarios notables, uno estaba bien controlado y el último no mostró respuesta clínica.

La relación entre la concentración plasmática y el efecto clínico de los antipsicóticos es muy variable, y la dosis ha de ajustarse sobre una base de prueba y error. Ello se ve dificultado por el hecho de que al menos el 40% de los pacientes esquizofrénicos no toman la medicación según se les ha prescrito. Afortunadamente, la toxicidad aguda de los antipsicóticos es baja, considerando la dificultad de predecir la respuesta clínica.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Efectos adversos de los antipsicóticos

- Importantes efectos secundarios, comunes a muchos de ellos, son:
  - Trastornos motores (v. cuadro «Trastornos motores producidos por antipsicóticos»).
  - Trastornos endocrinos (aumento de la liberación de prolactina).
  - Se deben al bloqueo de receptores de dopamina.
- Son frecuentes la sedación, la hipotensión y la ganancia de peso.
- Las fenotiacinas a veces se asocian a ictericia obstructiva.
- Otros efectos secundarios (sequedad de boca, visión borrosa, hipotensión, etc.) se deben al bloqueo de otros receptores, en especial, muscarínicos y receptores α-adrenérgicos.
- Ciertos antipsicóticos producen agranulocitosis como reacción idiosincrásica, infrecuente, pero grave. La leucopenia es frecuente con la **clozapina** y obliga a controles sistemáticos.
- El síndrome neuroléptico maligno es una reacción idiosincrásica infrecuente, pero potencialmente mortal.

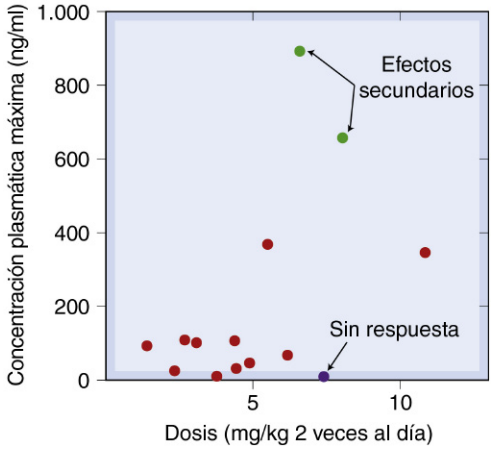


Fig. 46.3 Variación individual en la relación entre dosis y concentración plasmática de clorpromacina en un grupo de pacientes esquizofrénicos. *(Datos tomados de Curry SH et al. 1970 Arch Gen Psychiatry 22, 289.)*

La semivida plasmática de la mayoría de los antipsicóticos es de 15-30 h, y su aclaramiento depende por completo del metabolismo hepático mediante una combinación de reacciones de oxidación y conjugación.

La mayor parte de estos fármacos se administran por vía oral o mediante inyección intramuscular en situaciones de urgencia. Muchos de ellos están disponibles en preparaciones de liberación lenta, en las que el principio activo se encuentra esterificado con ácido heptanoico o decanoico y disuelto en aceite. Administrado por inyección intramuscular, el fármaco actúa durante 2-4 semanas, aunque inicialmente puede causar efectos secundarios agudos. Estas preparaciones se emplean a menudo con objeto de minimizar los problemas de cumplimiento del tratamiento.

PERSPECTIVAS FUTURAS

El estimulante cognitivo **modafinilo** (v. capítulo 48) es útil en el tratamiento del déficit cognitivo en la esquizofrenia.

Estudios preclínicos y clínicos han aportado datos que resultan prometedores en lo que respecta a la eficacia de los agonistas ortostéricos y alostéricos de los receptores de glutamato metabotrópicos $mGluR_2$ y $mGluR_3$ (v. capítulo 38) en el tratamiento de los síntomas positivos de la esquizofrenia.

Aplicaciones clínicas de los antipsicóticos

- *Urgencias conductuales* (p. ej., en pacientes violentos con diversas enfermedades psiquiátricas, como *manía, delirio tóxico, esquizofrenia* y otras):
  - Los antipsicóticos (p. ej., **clorpromacina, haloperidol, olanzapina, risperidona**) controlan rápidamente los estados psicóticos hiperactivos.
  - La dosis intramuscular es inferior a la oral del mismo fármaco, debido al metabolismo presistémico.
- *Esquizofrenia:*
  - Numerosos pacientes esquizofrénicos son tratados con antipsicóticos de primera generación. Las inyecciones de absorción retardada (p. ej., **decanoato de flupentixol**) son útiles para mantener el tratamiento cuando el cumplimiento por vía oral es problemático.
  - El **flupentixol** tiene propiedades antidepresivas diferenciadas de su acción antipsicótica.
  - Los nuevos antipsicóticos (p. ej., **amisulprida, olanzapina, risperidona**) se emplean cuando los síntomas extrapiramidales plantean problemas o si el control de los síntomas es inadecuado.
  - La **clozapina** puede causar *agranulocitosis,* aunque es notablemente eficaz contra los síntomas «negativos» de la esquizofrenia. Se reserva para pacientes cuyo trastorno no se controla bien a pesar del uso previo de dos o más antipsicóticos, de los que al menos uno de ellos era de segunda generación. Se debe realizar un hemograma completo semanal durante las primeras 18 semanas y continuar posteriormente con una menor frecuencia.
- *Otras aplicaciones clínicas:* en cierto modo, el término «antipsicótico» resulta equívoco, ya que algunos de estos fármacos se usan en trastornos distintos de la esquizofrenia, como los siguientes:
  - Trastorno bipolar, manía, depresión (v. capítulo 47).
  - Tratamiento a corto plazo de la agitación psicomotora y la ansiedad grave (**clorpromacina** y **haloperidol**).
  - Agitación e inquietud en ancianos **(risperidona),** aunque este uso está muy cuestionado.
  - Agitación y dolor en cuidados paliativos **(levomepromacina).**
  - Náuseas y vómitos (p. ej., **clorpromacina** y **haloperidol**); eficaces por su antagonismo de receptores de dopamina, muscarínicos, histamínicos y, posiblemente, 5-HT.
  - Tics motores e hipo resistente (**clorpromacina** y **haloperidol**).
  - Conducta sexual antisocial **(bemperidol).**
  - Tratamiento de movimientos involuntarios provocados por la enfermedad de Huntington (sobre todo el haloperidol; v. capítulo 40).

Paradójicamente, la activación de los autorreceptores $mGluR_2$ y $mGluR_3$ presinápticos reduce la liberación de glutamato, aunque ello puede generar una regulación al alza compensatoria de los receptores NMDA, que, a veces, es beneficiosa. Los receptores $mGluR_2$ pueden formar heterómeros con los receptores $5\text{-}HT_{2A}$ (v. capítulo 3) con mecanismos de transducción distintos, de modo que estos dímeros puede ser dianas interesantes para abrir nuevas líneas de desarrollo de fármacos. Es posible que los agonistas en los receptores $mGluR_5$ postsinápticos mejoren los síntomas positivos y negativos, así como la función cognitiva. Los receptores $mGluR_5$ y los receptores NMDA están estrechamente asociados, ya que la activación de los primeros favorece la fosforilación y, consiguientemente, la función de los receptores NMDA.

Entre sus múltiples acciones, varios antipsicóticos también muestran propiedades antagonistas de los receptores $5\text{-}HT_6$ y $5\text{-}HT_7$. Se están investigando antagonistas más específicos de estos receptores, aunque su capacidad para mejorar la función cognitiva es objeto de controversia.

También se hallan en diferentes fases de desarrollo algunos inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE-10), agonistas de receptores α_7 y antagonistas de receptores H_3 o $5\text{-}HT_6$. La acción agonista selectiva en los receptores muscarínicos M_1 (ortostérica o alostérica) tiene un significativo potencial en la mejora cognitiva en la esquizofrenia y la enfermedad de Alzheimer, aunque, hasta la fecha, el desarrollo de fármacos se ha visto obstaculizado por la falta de selectividad de los subtipos de receptores muscarínicos (p. ej., la **xanomelina** es agonista de M_1 y M_4 y antagonista de M_5), lo cual genera efectos adversos significativos.

Más información sobre nuevas dianas farmacológicas puede consultarse en Ellenbroek (2012) y Geyer y Gross (2012).

BIBLIOGRAFÍA Y LECTURAS RECOMENDADAS

Lecturas generales

Geyer, M.A., Gross, G., 2012. Novel antischizophrenia treatments. Handb. Exp. Pharmacology 213. Springer Verlag (*Multi-authored volume containing individual chapters on the potential for development of new drugs*).

Gross, G., Geyer, M.A., 2012. Current antipsychotics. Handb. Exp. Pharmacology 212. Springer Verlag (*Multi-authored volume containing individual chapters on current drugs*).

Stahl, S.M., 2008. Antipsychotics and mood stabilizers, third ed Cambridge University Press, New York. (*Highly readable, yet detailed, description of the biology of schizophrenia and of the mechanisms of action of the drugs used to treat the disorder*)

Patogenia de la esquizofrenia

Aberg, K.A., Liu, Y., Bukszár, J., et al., 2013. A comprehensive family-based replication study of schizophrenia genes. JAMA Psychiatry 70, 1-9. (*Study of genetic linkages to schizophrenia*)

Harrison, P.J., 1997. Schizophrenia: a disorder of development. Curr. Opin. Neurobiol 7, 285-289. (*Reviews persuasively the evidence favouring abnormal early brain development as the basis of schizophrenia*)

Ikeda, M., Aleksic, B., Yamada, K., et al., 2013. Genetic evidence for association between NOTCH4 and schizophrenia supported by a GWAS follow-up study in a Japanese population. Mol. Psychiatry 18, 636-638. (*Recent population genetic study implicating mutation of this gene in aspects of schizophrenia*)

Lennertz, L., Quednow, B.B., Benninghoff, J., Wagner, M., Maier, W., Mössner, R., 2011. Impact of TCF4 on the genetics of schizophrenia. Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 261, S161-S165. (*A population genetic study implicating this gene, already thought to be involved in mental retardation, in aspects of schizophrenia)*

Ripke, S., Neale, B.M., Corvin, A., et al., 2014. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. Nature 511, 421-427. (*Extensive study on the human genetic basis of schizophrenia*)

Sim, K., Cullen, T., Ongur, D., Heckers, S., 2006. Testing models of thalamic dysfunction in schizophrenia using neuroimaging. J. Neural Transm 113, 907-928.

van Haren, N.E., Hulshoff Pol, H.E., Schnack, H.G., et al., 2007. Focal gray matter changes in schizophrenia across the course of the illness: a 5-year follow-up study. Neuropsychopharmacology 32, 2057-2066.

Dopamina, glutamato y 5-hidroxitriptamina

Busatto, G.F., Kerwin, R.W., 1997. Perspectives on the role of serotonergic mechanisms in the pharmacology of schizophrenia. J. Psychopharmacol. 11, 3-12. (*Assesses the evidence implicating 5-HT as well as dopamine in the action of antipsychotic drugs*)

Coyle, J.T., Basu, A., Benneyworth, M., et al., 2012. Glutamatergic synaptic dysregulation in schizophrenia: therapeutic implications. Handb. Exp. Pharmacol. 213, 267-295. (*Describes the emerging view of the importance of glutamate in schizophrenia*)

Laruelle, M., Abi-Dargham, A., Gil, R., et al., 1999. Increased dopamine transmission in schizophrenia: relationship to illness phases. Biol. Psychiatry 46, 56-72. (*The first direct evidence for increased dopamine function as a cause of symptoms in schizophrenia*)

Modelos animales

Pratt, J., Winchester, C., Dawson, N., Morris, B., 2012. Advancing schizophrenia drug discovery: optimizing rodent models to bridge the translational gap. Nat. Rev. Drug Discov. 11, 560-579.

Antipsicóticos

Ellenbroek, B.A., 2012. Psychopharmacological treatment of schizophrenia: what do we have, and what could we get? Neuropharmacology 62, 1371-1380. (*Review of the current state of antipsychotic drug development*)

Jolly, K., Gammage, M.D., Cheng, K.K., Bradburn, P., Banting, M.V., Langman, M.J., 2009. Sudden death in patients receiving drugs tending to prolong the QT interval. Br. J. Clin. Pharmacol. 68, 743-751. (*Compares the risk of sudden death in patients receiving various antipsychotic and antidepressant therapies*)

Kapur, S., Seeman, P., 2001. Does fast dissociation from the dopamine D_2 receptor explain the action of atypical antipsychotics? A new hypothesis. Am. J. Psychiatry 158, 360-369. (*Suggests that differences in dissociation rates, rather than receptor selectivity profiles, may account for differing tendency of drugs to cause motor side effects*)

Kapur, S., Arenovich, T., Agid, O., et al., 2005. Evidence for onset of antipsychotic effects within the first 24 hours of treatment. Am. J. Psychiatry 162, 939-946.

Leucht, S., Busch, R., Hamann, J., Kissling, W., Kane, J.M., 2005. Early-onset hypothesis of antipsychotic drug action: a hypothesis tested, confirmed and extended. Biol. Psychiatry 57, 1543-1549.

Leucht, S., Corves, C., Arbter, D., et al., 2009. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. Lancet 373, 31-41. (*A comparison of the clinical effectiveness of new and old antipsychotic drugs*)

Efectos secundarios extrapiramidales

Casey, D.E., 1995. Tardive dyskinesia: pathophysiology. In: Bloom, F.E., Kupfer, D.J. (Eds.), Psychopharmacology: A Fourth Generation of Progress. Raven Press, New York.

Klawans, H.L., Tanner, C.M., Goetz, C.G., 1988. Epidemiology and pathophysiology of tardive dyskinesias. Adv. Neurol. 49, 185-197.

Lieberman, J.A., Stroup, T.S., 2011. The NIMH-CATIE Schizophrenia Study: what did we learn? Am. J. Psychiatry 68, 770-775. (*A comprehensive review of the effectiveness and side effect profiles of antipsychotic drugs*)

Pisani, A., Bernardi, G., Ding, J., Surmeier, D.J., 2007. Re-emergence of striatal cholinergic interneurons in movement disorders. Trends Neurosci. 30, 545-553.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

47 Antidepresivos

RESUMEN

La depresión es una enfermedad psiquiátrica extraordinariamente frecuente, para la que se han propuesto varias teorías neuroquímicas y en cuyo tratamiento se utiliza la correspondiente variedad de fármacos. Se trata de un campo en el que predomina el tratamiento empírico, mientras que el conocimiento de sus mecanismos tiende a mantenerse a distancia, debido, en parte, a la dificultad de desarrollar modelos animales que reproduzcan las características que definen la enfermedad humana. En este capítulo se exponen los conocimientos actuales sobre la naturaleza del trastorno y se describirán los principales fármacos empleados en su tratamiento.

NATURALEZA DE LA DEPRESIÓN

La depresión es el más frecuente de los *trastornos afectivos* (definidos como trastornos del estado de ánimo); puede oscilar entre un cuadro muy leve, que bordea la normalidad, y la depresión grave (psicótica) acompañada de alucinaciones e ideas delirantes. La depresión es una causa importante de discapacidad y muerte prematura en todo el mundo. Además del importante riesgo de suicidio, los individuos deprimidos tienen más probabilidades de morir de otras causas, como por las enfermedades cardíacas o el cáncer. La depresión es un trastorno heterogéneo en el que los pacientes se presentan con uno o más síntomas esenciales y que se asocia a menudo a otras alteraciones psiquiátricas, como ansiedad, trastornos alimentarios y drogadicción.

Los síntomas de la depresión comprenden componentes emocionales y biológicos. Los síntomas emocionales son:

- Estado de ánimo deprimido, meditación excesiva sobre pensamientos negativos, desdicha, apatía y pesimismo.
- Baja autoestima: sentimientos de culpa, ineptitud y fealdad.
- Indecisión, pérdida de la motivación.
- Anhedonia, pérdida de recompensa.

Los síntomas biológicos son:

- Pensamiento y acción lentos.
- Pérdida de la libido.
- Trastornos del sueño y pérdida de apetito.

Existen dos tipos distintos de síndrome depresivo, la *depresión unipolar,* en la que las oscilaciones del estado de ánimo se producen siempre en la misma dirección, y el *trastorno bipolar,* en el que la depresión alterna con la manía. En muchos aspectos, la manía es exactamente opuesta a la depresión, con exuberancia, entusiasmo exagerado y exceso de confianza en sí mismo acompañados de acciones impulsivas, unos signos que a menudo se combinan con irritabilidad, impaciencia y agresividad y, a veces, con delirios de grandiosidad de tipo napoleónico. Como sucede en la depresión, el estado de ánimo y las acciones no se corresponden con las circunstancias.

La depresión unipolar suele ser no familiar (75% de los casos). Se asocia claramente a acontecimientos vitales estresantes y suele ir acompañada de síntomas de ansiedad y agitación; este tipo se llama a veces *depresión reactiva*. Otros pacientes (alrededor del 25%) muestran un patrón familiar, no relacionado con factores estresantes externos obvios y con una sintomatología algo distinta *(depresión endógena)*. Esta distinción se establece clínicamente, pero no hay pruebas convincentes de que los antidepresivos ofrezcan una selectividad significativa entre ambos cuadros.

El trastorno bipolar, que suele manifestarse en las primeras fases de la vida adulta, es menos frecuente y corresponde a un cuadro oscilante entre la depresión y la manía de varias semanas de duración. En ocasiones, es difícil diferenciar el trastorno bipolar leve de la depresión unipolar. Asimismo, los episodios maníacos bipolares se confunden a veces con episodios de psicosis esquizofrénica (v. capítulo 46). En estos casos existe una notable tendencia hereditaria, pero por el momento no se han identificado genes concretos en los estudios de vinculación genética de las familias afectadas ni en las comparaciones entre personas afectadas y no afectadas.

La depresión no puede ser atribuida a una alteración de la actividad neuronal en una determinada región del encéfalo, sino que, más bien, se ven afectados los circuitos que unen las diferentes partes encefálicas. Estudios de imagen encefálica han puesto de manifiesto que la corteza prefrontal, la amígdala y el hipocampo pueden verse implicados en diferentes componentes de este tipo de trastornos.

TEORÍAS SOBRE LA DEPRESIÓN

TEORÍA MONOAMINÉRGICA

La teoría monoaminérgica de la depresión, propuesta por Schildkraut en 1965, afirma que la depresión se debe a una deficiencia funcional de los transmisores monoaminérgicos, noradrenalina y 5-hidroxitriptamina (5-HT), en determinadas regiones del encéfalo, mientras que la manía es consecuencia de un exceso funcional.

La hipótesis monoaminérgica se desarrolló en un principio a partir de las asociaciones observadas entre los efectos clínicos de varios fármacos capaces de aliviar los síntomas de la depresión y sus efectos neuroquímicos conocidos sobre la transmisión monoaminérgica cerebral. Los datos farmacológicos que se resumen en la tabla 47.1 apoyan, en general, la hipótesis monoaminérgica, aunque también revelan varias anomalías. Los intentos de obtener pruebas más concluyentes mediante el estudio del metabolismo de las monoaminas en los pacientes deprimidos o con la medición *post mortem* de las variaciones del número de receptores de monoaminas en el tejido encefálico proporcionan resultados inconstantes y contradictorios, y la interpretación de estos estudios suele ser problemática porque las alteraciones descritas tampoco son específicas de la depresión. De igual forma, el estudio de las pruebas funcionales de actividad de las vías monoaminérgicas conocidas (p. ej., las que controlan la liberación de hormonas hipofisarias) en los pacientes deprimidos no aporta resultados concluyentes.

Las pruebas farmacológicas no permiten establecer una distinción clara entre las teorías de la noradrenalina y la 5-HT. Desde el punto de vista clínico, parece que la eficacia de los inhibidores de la recaptación de noradrenalina y de la

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Tabla 47.1 Datos farmacológicos que respaldan la hipótesis monoaminérgica de la depresión

Fármaco	Acción principal	Efecto en pacientes con depresión
Antidepresivos tricíclicos	Bloquean la recaptación de NA y 5-HT	↑ Estado de ánimo
Inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO)	Aumentan los depósitos de NA y 5-HT	↑ Estado de ánimo
Reserpina	Inhibe el almacenamiento de NA y 5-HT	↓ Estado de ánimo
α-metiltirosina	Inhibe la síntesis de NA	↓ Estado de ánimo (calma a los pacientes maníacos)
Metildopa	Inhibe la síntesis de NA	↓ Estado de ánimo
Tratamiento electroconvulsivo	¿Aumenta la respuesta del sistema nervioso central a la NA y la 5-HT?	↑ Estado de ánimo
Triptófano (5-hidroxitriptófano)	Aumenta la síntesis de 5-HT	En algunos estudios ¿↑ el estado de ánimo?
Depleción de triptófano	Reduce la síntesis cerebral de 5-HT	Induce recaída en pacientes tratados con ISRS

5-HT, 5-hidroxitriptamina; ISRS, inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina; NA, noradrenalina.

recaptación de 5-HT es similar, si bien un paciente dado puede responder mejor a uno u otro tipo.

Otros datos que avalan la teoría monoaminérgica se centran en el hecho de que los fármacos de los que se sabe que bloquean la síntesis de noradrenalina o de 5-HT debilitan sistemáticamente el estado de ánimo y revierten los efectos de los fármacos antidepresivos que actúan selectivamente sobre estos dos sistemas transmisores (v. tabla 47.1).

Cualquier teoría sobre la depresión ha de tener en cuenta el hecho de que los efectos neuroquímicos directos de los antidepresivos son muy rápidos (minutos a horas), mientras que sus efectos antidepresivos tardan semanas en aparecer. Esta situación es similar a la que ocurre en relación con los antipsicóticos (capítulo 46) y algunos ansiolíticos (capítulo 44) e indica que los responsables de la mejoría clínica son más las adaptaciones del encéfalo que el efecto primario del compuesto. Más que pensar en la deficiencia de monoaminas como causa directa de las variaciones de la actividad de las neuronas supuestamente «felices» o «tristes» del encéfalo, quizá sería mejor pensar en las monoaminas como reguladores de unos efectos tróficos a largo plazo, cuya evolución temporal es paralela a los cambios del estado de ánimo.

Recientes estudios en voluntarios sanos y pacientes con depresión, así como en roedores, indican que los antidepresivos pueden ejercer efectos agudos sobre el modo en el que la información es procesada (procesamiento cognitivo), dando lugar a un efecto positivo en la conducta emocional. Aunque es posible que las personas no perciban conscientemente tales efectos agudos, los fármacos, alterando los procesos cognitivos, influyen en el nuevo aprendizaje y la nueva conducta. Así, con el tiempo y con la administración crónica de los fármacos, tales efectos van consolidándose hasta que el paciente es subjetivamente consciente de la mejora de su estado de ánimo.

La mejora de las técnicas neurorradiológicas para estudiar la función de los neurotransmisores en el cerebro humano vivo, según se describe en el capítulo 36, permitirá mejorar nuestros conocimientos sobre las causas de la depresión y sobre el modo en el que los fármacos pueden aliviarla.

MECANISMOS NEUROENDOCRINOS

Se han realizado diversos intentos para demostrar una deficiencia funcional de la vía monoaminérgica en los pacientes deprimidos. Las neuronas hipotalámicas responsables de la función de la hipófisis reciben impulsos noradrenérgicos y mediados por la 5-HT, que controlan la descarga de estas células. Las células del hipotálamo liberan corticoliberina (CRH), que estimula la secreción de corticotropina (ACTH) por las células hipofisarias, que, a su vez, rige la secreción de cortisol (capítulo 33). La concentración plasmática de este último suele ser alta en los pacientes deprimidos. También se alteran otras hormonas en el plasma. Por ejemplo, la concentración de hormona del crecimiento es menor y la de prolactina, mayor. Aunque estas alteraciones son compatibles con una deficiencia de la transmisión monoaminérgica, no son específicas de la depresión.

La CRH se encuentra ampliamente distribuida en el encéfalo y produce efectos sobre el comportamiento distintos de sus funciones endocrinas. Al inyectarse en el encéfalo de animales de experimentación, simula algunos de los aspectos de la depresión en el ser humano, tales como la disminución de la actividad, la pérdida del apetito y el aumento de los signos de ansiedad. Además, en los pacientes deprimidos existe una concentración alta de CRH en el encéfalo y en el LCR. Por tanto, la depresión podría asociarse a una hiperfunción de CRH, además de a una hipofunción de monoaminas. Los niveles elevados de CRH se asocian a estrés y, en muchos casos, la depresión es precedida por episodios de estrés crónico.

NEUROPLASTICIDAD Y EFECTOS TRÓFICOS

Se ha planteado la hipótesis de que concentraciones bajas de factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) o la disfunción de su receptor, TrkB, desempeñan una función significativa en la patología de esta alteración (v. Baudry et al., 2011). El comportamiento depresivo se asocia a menudo a una reducción de la expresión de BDNF, dándose el caso de que el tratamiento con antidepresivos eleva la concentración de este factor. La glucógeno sintasa cinasa 3 (GSK3β) se ha asociado a la patogenia de la depresión tras su identificación como diana del **litio,** estabilizador del estado de ánimo (v. más adelante).

Los cambios en la neurotransmisión glutamatérgica también pueden estar implicados en la depresión. Quienes padecen depresión muestran concentraciones elevadas de glutamato en la corteza. Es posible que el tratamiento con antidepresivos reduzca la liberación de glutamato y atenúe la función del receptor de NMDA. Los efectos de los antidepresivos sobre la potenciación a largo plazo (PLP; v. capítulo 38) inducida por la actividad en las sinapsis glutamatérgicas del hipocampo resultan complejos. De hecho, se han observado tanto depresión como facilitación, y tales efectos pueden generarse con rapidez tras la administración de antidepresivos, lo que cuestiona la relevancia de la respuesta terapéutica.

Otro punto de vista (v. Racan y Popoli, 2008) se centra en el hecho de que la depresión mayor se asocia a la pérdida neuronal en el hipocampo y la corteza prefrontal, y los antidepresivos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de distintos tipos actúan mediante la inhibición e incluso la reversión de esta pérdida al estimular la neurogénesis.[1] Esta idea tan sorprendente se basa en varias líneas de estudio:

- Los estudios radiológicos y *post mortem* del encéfalo muestran un aumento ventricular y una retracción del hipocampo y la corteza prefrontal en los pacientes deprimidos, con pérdida de neuronas y glía. Los estudios radiológicos funcionales muestran una menor actividad funcional en estas regiones.
- En los animales, el estrés crónico de diversos tipos o la administración de glucocorticoides produce este mismo efecto, imitando el aumento de secreción de cortisol que se produce en la depresión humana. Una secreción excesiva de glucocorticoides en las personas (síndrome de Cushing; v. capítulo 33) suele causar depresión.
- En animales experimentales, los fármacos antidepresivos u otros tratamientos como el electrochoque (v. apartado «Tratamientos de estimulación cerebral» más adelante), estimulan la neurogénesis en estas regiones y (al igual que sucede en las personas) recuperan la actividad funcional. Impedir la neurogénesis en el hipocampo anula los efectos conductuales de los antidepresivos en las ratas.
- La 5-HT y la noradrenalina, cuyas acciones son potenciadas por muchos antidepresivos, estimulan la neurogénesis, probablemente por medio de la activación de los receptores 5-HT_{1A} y los receptores α_{1A}-adrenérgicos, respectivamente. Este efecto puede estar mediado por el BDNF.
- Se ha demostrado que el ejercicio favorece la neurogénesis en animales y que resulta eficaz en algunos pacientes con depresión leve o moderada.

Teoría monoaminérgica de la depresión



- La teoría monoaminérgica, propuesta en 1965, afirma que la depresión se debe a una deficiencia funcional de la transmisión monoaminérgica (noradrenalina, 5-hidroxitriptamina o ambas) en el sistema nervioso central.
- La teoría se basa en la capacidad de los antidepresivos conocidos (tricíclicos e inhibidores de la monoaminooxidasa) para facilitar la transmisión monoaminérgica y de los fármacos del tipo **reserpina** para producir depresión.
- Los estudios bioquímicos realizados en pacientes deprimidos no respaldan claramente la hipótesis monoaminérgica en su formulación más simple.
- Aunque la hipótesis monoaminérgica en su forma más simple no proporciona una explicación suficiente de la depresión, la manipulación farmacológica de la transmisión monoaminérgica sigue siendo el método terapéutico más satisfactorio.
- Los resultados más recientes indican que la depresión se puede asociar a la neurodegeneración y a una reducción de la capacidad neurogénica en el hipocampo.
- Las ideas actuales se centran en otros mediadores (p. ej., corticoliberina), vías de transmisión de señales, factores de crecimiento, etc., pero estas teorías son aún imprecisas.

[1]La neurogénesis (v. capítulo 40), o formación de nuevas neuronas a partir de células madre precursoras, tiene lugar en un grado importante en el hipocampo adulto y posiblemente en otras regiones del cerebro, lo que contradice la antigua creencia de que solo se produce durante el desarrollo cerebral.

La figura 47.1 resume los posibles mecanismos implicados. Se debe destacar que estas hipótesis distan mucho de estar demostradas, pero el diagrama resalta los cambios que se han producido en este terreno desde que se formuló la hipótesis monoaminérgica, lo que sugiere que pueden existir varias dianas para la siguiente generación de fármacos antidepresivos.[2]

ANTIDEPRESIVOS

TIPOS DE ANTIDEPRESIVOS

Los antidepresivos disponibles se dividen en las siguientes categorías:

Inhibidores de la recaptación de monoaminas

- Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (5-HT) (ISRS) (p. ej., **fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, citalopram, escitalopram, vilazodona**).
- Antidepresivos tricíclicos clásicos (ATC) (p. ej., **imipramina, desipramina, amitriptilina, nortriptilina, clomipramina**). Estos fármacos varían en su actividad y selectividad en lo que respecta a la inhibición de la recaptación de noradrenalina y 5-HT.
- Nuevos inhibidores mixtos de la recaptación de 5-HT y noradrenalina (p. ej., **venlafaxina**, en cierta medida selectiva para 5-HT, aunque menos que los ISRS, **desvenlafaxina, duloxetina**).
- Inhibidores de la recaptación de noradrenalina (p. ej., **bupropión, reboxetina, atomoxetina**).
- Preparación herbal a base de hipérico (hierba de San Juan), cuyo principio activo más importante es la hiperforina: presenta una eficacia clínica similar a la de la mayor parte de los antidepresivos prescritos. Es un inhibidor débil de la recaptación de monoaminas, aunque tiene también otros efectos.[3]

Antagonistas de los receptores de monoaminas

- Fármacos como la **mirtazapina,** la **trazodona** y la **mianserina** son no selectivos e inhiben diversos receptores de monoamina, incluyendo los receptores α_2-adrenérgicos y los receptores 5-HT_2. También pueden ejercer efectos débiles sobre la recaptación de monoaminas.

Inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO)

- Inhibidores no competitivos irreversibles (p. ej., **fenelcina, tranilcipromina**) que son no selectivos con respecto a los subtipos MAO-A y MAO-B.
- Inhibidores reversibles selectivos de la MAO-A (p. ej., **moclobemida**).

[2]Los cínicos pueden creer que estos mecanismos en los que el glutamato, los factores neurotróficos, las monoaminas y los glucocorticoides interactúan para controlar la muerte neuronal, su supervivencia y su plasticidad, están siendo invocados con gran alegría como responsables de casi todos los trastornos neurológicos y psiquiátricos que se puede imaginar, desde el ictus hasta la enfermedad de Parkinson o la esquizofrenia. ¿Nos hemos perdido algo?, pueden preguntarse, ¿o son estas enfermedades básicamente lo mismo? Y si lo son, ¿por qué sus efectos son tan distintos? ¿Es esto solo una confusión científica o realmente esta convergencia mecanicista nos indica que están implicados algunos principios fundamentales de la organización neuronal? Por supuesto, carecemos de una respuesta, pero se trata de un campo que se debe seguir valorando.

[3]Aunque está relativamente libre de efectos secundarios agudos, la hiperforina activa el citocromo P450, lo que explica la pérdida de eficacia (capítulo 9), con consecuencias graves, de varios fármacos importantes, como la ciclosporina, los anticonceptivos orales, algunos fármacos contra el VIH, anticancerosos y anticoagulantes orales. Todo ello justifica la norma de que los remedios de herbolario no son intrínsecamente seguros y se deben utilizar con las mismas precauciones e información que los demás fármacos.

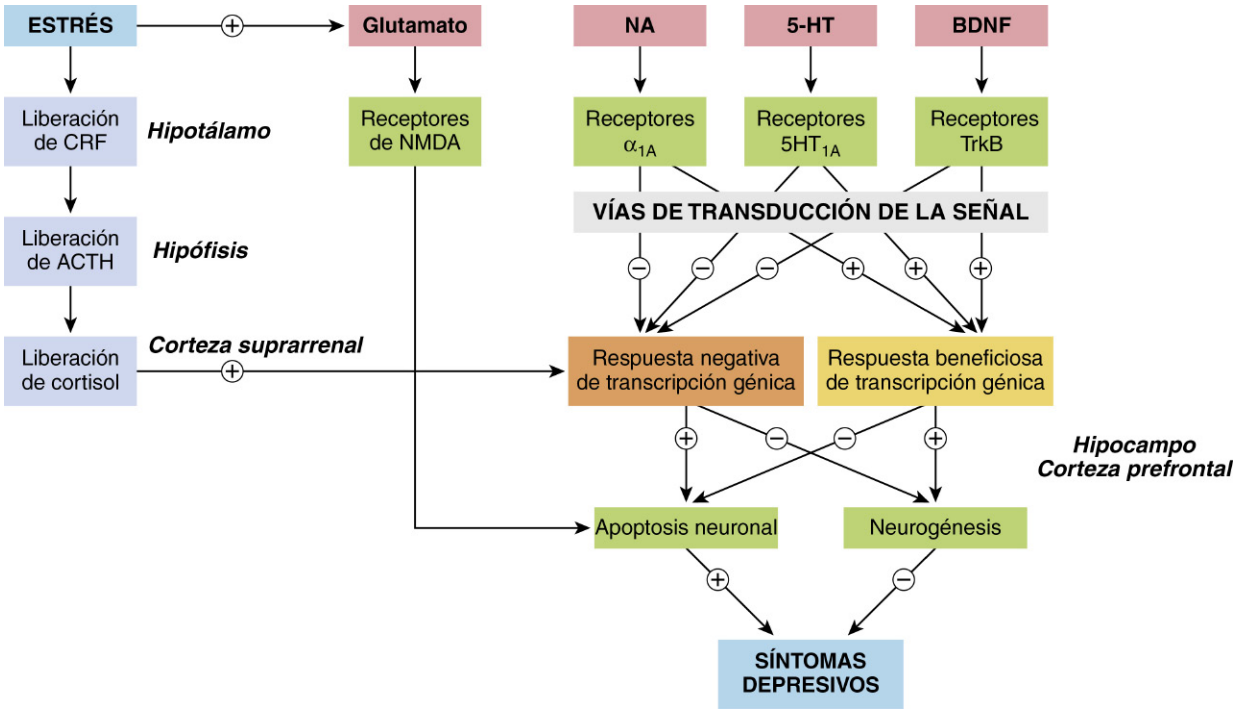


Fig. 47.1 Diagrama simplificado de los mecanismos que se consideran implicados en la fisiopatología de la depresión. Las principales vías prodepresión implican al eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal, que se activa por el estrés y a su vez potencia la acción excitotóxica de glutamato, mediada por receptores NMDA (v. capítulo 38) y que pone en marcha la expresión de genes que estimulan la apoptosis neuronal en el hipocampo y la corteza prefrontal. Las vías antidepresivas implican a las monoaminas noradrenalina (NA) y 5-hidroxitriptamina (5-HT), que actúan sobre receptores acoplados a proteínas G, y al factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), que actúa sobre un receptor ligado a una cinasa (TrkB), activando los genes que protegen a las neuronas frente a la apoptosis, y también potencia la neurogénesis. Para más detalles, véase Charney y Manji (2004). ACTH, corticotropina; CRF, factor liberador de corticotropina.

Tipos de antidepresivos

- Los tipos más importantes son:
  - Inhibidores de la recaptación de monoaminas (antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, nuevos inhibidores de la recaptación de noradrenalina y 5-HT).
  - Antagonistas de los receptores de monoaminas.
  - Inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO).
- Inhibidores de la recaptación de monoaminas que actúan inhibiendo la recaptación de noradrenalina, de 5-HT o de ambas en las terminaciones nerviosas monoaminérgicas.
- Los antagonistas de los receptores α_2-adrenérgicos pueden incrementar indirectamente la liberación de 5-HT.
- Los IMAO inhiben una o las dos isoenzimas de la MAO encefálica, incrementando los depósitos citosólicos de noradrenalina y 5-HT en las terminaciones nerviosas. La actividad antidepresiva se asocia a la inhibición de la MAO-A. La mayoría no son selectivos; la **moclobemida** es específica para la MAO-A.
- Todos los tipos de antidepresivos tardan al menos 2 semanas en producir efectos beneficiosos, pese a que sus efectos farmacológicos son inmediatos, lo que indica la importancia de los cambios adaptativos secundarios.
- Las pruebas recientes indican que los antidepresivos pueden actuar incrementando la neurogénesis en el hipocampo y en otras zonas de encéfalo.

Agonistas de los receptores de melatonina

- La **agomelatina** es un agonista en los receptores MT_1 y MT_2 de melatonina y antagonista débil de los $5\text{-}HT_{2C}$.

En la tabla 47.2 se resumen las características fundamentales de estos tipos de fármacos. Se deben mencionar también el tratamiento electroconvulsivo (TEC), el tratamiento electromagnético, la estimulación cerebral profunda y la estimulación del vago, que resultan eficaces y en general actúan con más rapidez que los fármacos antidepresivos (v. más adelante).

PRUEBAS DE LOS FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS

MODELOS ANIMALES

Los avances en el proceso de desentrañar los mecanismos neuroquímicos se ven limitados, como en tantas otras áreas de la psicofarmacología, por la carencia de modelos animales adecuados para la alteración clínica. No existe ningún trastorno animal conocido que corresponda a la patología hereditaria de la depresión en humanos, a pesar de lo cual se han descrito diversas técnicas que generan en animales

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 47.2 Tipos y características de los antidepresivos

Tipo y ejemplos	Acción	Efectos adversos	Riesgo de sobredosis	Farmacocinética	Observaciones
Inhibidores de la recaptación de monoaminas					
(1) ISRS	Todos muy selectivos para 5-HT	Náuseas, diarrea, agitación, insomnio, anorgasmia Inhiben el metabolismo de otros fármacos con el consiguiente riesgo de la recaptación	Bajo riesgo de sobredosis, pero no deben utilizarse en combinación con IMAO	–	–
Fluoxetina	Como antes	Como antes	Como antes	$t_{1/2}$ prolongada (24-96 h)	–
Fluvoxamina	Como antes	Como antes	Como antes	$t_{1/2}$ 18-24 h	Menos náuseas que los demás ISRS
Paroxetina	Como antes	Como antes	Como antes	$t_{1/2}$ 18-24 h	Reacción de abstinencia
Citalopram	Como antes	Como antes	Como antes	$t_{1/2}$ 24-36 h	–
Escitalopram	Como antes	Como antes	Como antes	$t_{1/2}$ 24-36 h	Isómero S activo del citalopram Menos efectos adversos
Vilazodona	Como antes También presenta actividad agonista parcial del receptor 5-HT_{1A}	Como antes	Como antes	$t_{1/2}$ 25 h	–
Sertralina	Como antes	Como antes	Como antes	$t_{1/2}$ 24-36 h	–
(2) Grupo de ATC clásicos[a]	Inhibición de la recaptación de NA/5-HT	Sedación Efectos anticolinérgicos (sequedad de boca, estreñimiento, visión borrosa, retención urinaria, etc.) Hipotensión postural Convulsiones Impotencia Interacción con depresores del SNC (especialmente alcohol, IMAO)	Arritmias ventriculares Alto riesgo en combinación con depresores del SNC	–	Antidepresivos de «primera generación», aún muy utilizados, aunque, en general, los nuevos fármacos tienen menos efectos secundarios y menor riesgo de sobredosis
Imipramina	No selectivo Se convierte en desipramina	Como antes	Como antes	$t_{1/2}$ 4-18 h	–
Desipramina	Selectivo para NA	Como antes	Como antes	$t_{1/2}$ 12-24 h	–
Amitriptilina	No selectivo	Como antes	Como antes	$t_{1/2}$ 12-24 h; se convierte en nortriptilina	Muy utilizado, también en el dolor neuropático (capítulo 42)
Nortriptilina	Selectivo para NA (ligero)	Como antes	Como antes	$t_{1/2}$ prolongada (24-96 h)	Larga duración, menos sedante
Clomipramina	No selectivo	Como antes	Como antes	$t_{1/2}$ 18-24 h	Se usa también en los trastornos de ansiedad

Tabla 47.2 *(cont.)*

Tipo y ejemplos	Acción	Efectos adversos	Riesgo de sobredosis	Farmacocinética	Observaciones
(3) Otros inhibidores de la recaptación de la 5-HT/NA					
Venlafaxina	Inhibidor débil y no selectivo de la recaptación de NA/5-HT También posee efectos no selectivos de bloqueo de receptores	Como los ISRS Síntomas de abstinencia frecuentes y molestos si se omiten dosis	Seguro en caso de sobredosis	$t_{1/2}$ breve (~5 h) Se convierte en desvenlafaxina, que inhibe la recaptación de NA	Se dice que actúa con mayor rapidez que otros antidepresivos y que funciona mejor en los pacientes «resistentes al tratamiento» Se suele clasificar como inhibidor no selectivo de la recaptación de NA/5-HT, aunque *in vitro* muestra selectividad para 5-HT
Duloxetina	Potente inhibidor no selectivo de la recaptación de NA/5-HT No actúa sobre los receptores de monoaminas	Menos efectos secundarios que la venlafaxina Sedación, somnolencia, náuseas Disfunción sexual	Véase ISRS anteriormente	$t_{1/2}$ ~14 h	También se emplea en el tratamiento de la incontinencia urinaria (v. capítulo 29) y los trastornos por ansiedad
Hipérico (principio activo: hiperforina)	Inhibidor débil y no selectivo de la recaptación de NA/5-HT Posee también efectos no selectivos de bloqueo de receptores	Pocos efectos secundarios descritos Riesgo de interacciones farmacológicas por la potenciación del metabolismo de los fármacos (p. ej., disminución de eficacia de la ciclosporina, antidiabéticos, etc.)		$t_{1/2}$ ~12 h	De venta libre en herbolarios Eficacia similar a otros antidepresivos, con menos efectos secundarios agudos, pero riesgo de interacciones farmacológicas graves
Inhibidores selectivos de la recaptación de NA					
Bupropión	Inhibidor selectivo de la recaptación de NA respecto a 5-HT, aunque también inhibe la recaptación de dopamina Se convierte en metabolitos activos (p. ej., radafaxina)	Cefalea, sequedad de boca, agitación, insomnio	Convulsiones con dosis altas	$t_{1/2}$ ~12 h Semivida plasmática ~20 h	Se utiliza en la depresión asociada a la ansiedad Como compuesto de liberación lenta se utiliza para tratar la dependencia de la nicotina (capítulo 49)
Maprotilina	Inhibidor selectivo de la recaptación de NA	Como los ATC, sin ventajas importantes	Como los ATC	$t_{1/2}$ prolongada (~40 h)	Sin ventajas significativas sobre los ATC
Reboxetina	Inhibidor selectivo de la recaptación de NA	Mareos Insomnio Efectos anticolinérgicos	Seguro en caso de sobredosis (escaso riesgo de arritmias cardíacas)	$t_{1/2}$ ~12 h	Menos eficaz que los ATC El fármaco análogo atomoxetina se emplea fundamentalmente en el tratamiento del TDAH (v. capítulo 48)

(Continúa)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 47.2 *(cont.)*

Tipo y ejemplos	Acción	Efectos adversos	Riesgo de sobredosis	Farmacocinética	Observaciones
(4) Antagonistas de receptores de monoaminas					
Mirtazapina	Bloquea los receptores α_2, 5-HT_2 y 5-HT_3	Sequedad de boca Sedación Aumento de peso	Sin interacciones farmacológicas graves	$t_{1/2}$ 20-40 h	Se dice que su inicio de acción es más rápido que el de los demás antidepresivos
Trazodona	Bloquea los receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C} y los receptores H_1 Inhibidor débil de la recaptación de 5-HT (potencia la liberación de NA/5-HT)	Sedación Hipotensión Arritmias cardíacas	Seguro en caso de sobredosis	$t_{1/2}$ 6-12 h	La nefazodona es similar
Mianserina	Bloquea los receptores α_1, α_2, 5-HT_{2A} y H_1	Efectos antimuscarínicos y cardiovasculares más leves que los de los ATC Agranulocitosis, anemia aplásica	–	$t_{1/2}$ 10-35 h	Hemograma aconsejable en las primeras fases de su uso
Inhibidores de la MAO	Inhiben la MAO-A y/o la MAO-B Los primeros tenían una larga duración de acción debido a su enlace covalente con la enzima				
Fenelcina	No selectivo	«Reacción al queso» con alimentos que contienen tiramina (v. texto) Efectos secundarios anticolinérgicos Hipotensión Insomnio Aumento de peso Lesión hepática (rara)	Muchas interacciones (ATC, opioides, simpaticomiméticos), riesgo de hipertensión grave debido a la «reacción al queso»	$t_{1/2}$ 1-2 h Larga duración de acción debido al enlace irreversible	–
Tranilcipromina	No selectivo	Como fenelcina	Como fenelcina	$t_{1/2}$ 1-2 h Larga duración de acción debido al enlace irreversible	–
Isocarboxacida	No selectivo	Como fenelcina	Como fenelcina	$t_{1/2}$ prolongada ~36 h	–
Moclobemida	Selectivo para MAO-A Acción corta	Náuseas, insomnio, agitación	Interacciones menos graves que los demás IMAO; no se han descrito «reacciones al queso»	$t_{1/2}$ 1-2 h	Alternativa más segura a los IMAO más antiguos
Agonista de la melatonina					
Agomelatina	Agonista de receptores MT_1 y MT_2. Antagonista débil de 5-HT_{2C}	Cefalea, mareo, somnolencia, fatiga, alteraciones del sueño, ansiedad, náuseas, trastornos digestivos, sudoración	Datos limitados disponibles en el momento presente	$t_{1/2}$ 1-2 h	No debe combinarse con etanol Suele tomarse una vez al día al acostarse

[a]Otros ATC son la dosulepina, la doxepina, la lofepramina y la trimipramina.
ATC, antidepresivo tricíclico; 5-HT, 5-hidroxitriptamina; ISRS, inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina; MAO, monoaminooxidasa; NA, noradrenalina; SNC, sistema nervioso central; TDAH, trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

estados conductuales propios de la depresión humana (cese de la interacción social, pérdida de apetito, actividad motora reducida, etc.) (v. Neumann et al., 2011; O'Leary y Cryan, 2013). El uso de ratones genéticamente modificados (p. ej., para el transportador de 5-HT) para simular diversos aspectos del trastorno depresivo puede aportar modelos útiles. No obstante, la similitud de estos modelos animales con los rasgos de la depresión humana resulta cuestionable.

PRUEBAS EN HUMANOS

Desde el punto de vista clínico, el efecto de los antidepresivos suele medirse según escalas de valoración subjetiva, como la escala de valoración de 17 puntos de Hamilton. La depresión clínica asume diversas formas y sus síntomas varían entre los diferentes pacientes y a lo largo del tiempo. Por consiguiente, la cuantificación resulta difícil. En general, los numerosos ensayos clínicos realizados con antidepresivos han puesto de manifiesto efectos más bien débiles, una vez descartadas las elevadas respuestas al placebo. Existe, asimismo, un importante grado de variabilidad individual, con un 30-40% de pacientes que no muestran mejora alguna, probablemente debido a factores genéticos (v. más adelante la sección dedicada a la eficacia clínica).

MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS ANTIDEPRESIVOS

CAMBIOS ADAPTATIVOS CRÓNICOS

Ante la discrepancia entre el rápido inicio de los efectos neuroquímicos y el lento desarrollo de sus efectos antidepresivos, se han realizado numerosos intentos de determinar si los beneficios terapéuticos proceden de los lentos cambios adaptativos inducidos por la exposición crónica a estos cambios (Racagni y Popoli, 2008).

Este planteamiento ha dado lugar al descubrimiento de que ciertos receptores monoamínicos, en particular los receptores β_1- y α_2-adrenérgicos, son regulados a la baja de manera coherente después de un tratamiento antidepresivo crónico y, en algunos casos, también después de un tratamiento electroconvulsivo. Esto puede manifestarse en animales de experimentación como una reducción en el número de sitios de acción y también como una disminución de la respuesta funcional a los agonistas (p. ej., a la estimulación de la formación de AMPc por agonistas de receptores β-adrenérgicos). Probablemente, la regulación a la baja de los receptores se produce también en humanos, dado que las respuestas endocrinas a la **clonidina,** agonista de los receptores α_2-adrenérgicos, disminuyen con los tratamientos antidepresivos a largo plazo. Sin embargo, la relevancia de estos hallazgos en lo que respecta a la respuesta a los antidepresivos no está clara. La pérdida de receptores β-adrenérgicos como factor de alivio de la depresión no se ajusta bien a la teoría, ya que los antagonistas de los receptores β-adrenérgicos no son antidepresivos.

Cuando se produce una administración aguda de estos fármacos, cabe prever la inhibición de la recaptación de 5-HT en las terminaciones nerviosas (p. ej., por los ISRS) y un aumento de la concentración de 5-HT en la sinapsis. Sin embargo, se ha observado que el aumento de las concentraciones sinápticas de 5-HT es menor del esperado. Esto es debido a que el incremento de la activación de los receptores 5-HT_{1A} en el soma y en las dendritas de las neuronas del rafe que contienen 5-HT (fig. 47.2A) inhibe estas neuronas y, por tanto, reduce la liberación de 5-HT, cancelando en cierta medida el efecto de inhibición de la recaptación en las terminaciones. En tratamientos farmacológicos prolongados, las altas concentraciones de 5-HT en la región somatodendrítica desensibiliza los receptores 5-HT_{1A}, reduciendo su efecto inhibidor de la liberación de 5-HT en las terminaciones nerviosas. La necesidad de desensibilizar los receptores 5-HT_{1A} somatodendríticos podría, así, explicar en parte el lento inicio de la acción antidepresiva de los inhibidores de la recaptación de 5-HT.

CONTROL NORADRENÉRGICO DE LA LIBERACIÓN DE 5-HT

El bloqueo de los autorreceptores α_2 presinápticos en las terminaciones nerviosas noradrenérgicas de todo el sistema nervioso central (SNC) disminuye la retroalimentación negativa de la noradrenalina liberada, lo que potencia la liberación de más noradrenalina (v. capítulos 14 y 37). Además, los antagonistas de los receptores α_2-adrenérgicos pueden reforzar indirectamente la liberación de 5-HT.

El efecto de los antagonistas de los receptores α_2-adrenérgicos sobre las concentraciones sinápticas de noradrenalina y de 5-HT es de inicio rápido, por lo que estos cambios deben, en cierta medida, inducir otras respuestas adaptativas más lentas que determinen los efectos antidepresivos, precisamente de desarrollo lento.

EXPRESIÓN GÉNICA Y NEUROGÉNESIS

En tiempos recientes, el interés se ha centrado en las vías de transmisión de señales intracelulares, los cambios en la expresión génica y la neurogénesis. Buena parte de la atención se ha centrado en el modo en el que los antidepresivos activan el factor de transcripción CREB, una proteína de unión al elemento de respuesta al AMPc. La función de otros factores de transcripción, como los de la familia Fos y el NFκB, no ha sido tan extensamente investigada. Como se indicó anteriormente, diversos fármacos antidepresivos parecen favorecer la neurogénesis en el hipocampo, en un mecanismo que podría ser responsable de la lentitud del desarrollo del efecto terapéutico. La función que tengan las concentraciones sinápticas elevadas de noradrenalina y 5-HT en la inducción de cambios en la expresión génica y la neurogénesis, así como en los mecanismos implicados en ellas, ha de ser analizada más a fondo.

INHIBIDORES DE LA RECAPTACIÓN DE MONOAMINAS

INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE 5-HIDROXITRIPTAMINA (ISRS)

Los fármacos de este tipo son los antidepresivos más recetados. Comprenden la **fluoxetina,** la **fluvoxamina,** la **paroxetina,** el **citalopram,** el **escitalopram** y la **sertralina** (v. tabla 47.2). Actúan de forma selectiva sobre la recaptación de 5-HT en relación con la de noradrenalina (fig. 47.3); es menos probable que produzcan efectos secundarios anticolinérgicos en comparación con los ATC y, además, son menos peligrosos que estos en caso de sobredosis. A diferencia de los IMAO, no producen interacciones con la tiramina de la dieta, las llamadas «reacciones al queso». También se emplean para tratar trastornos de ansiedad (v. capítulo 44) y la eyaculación precoz. La **vortioxetina,** recientemente aprobada en EE. UU, es un nuevo ISRS que ejerce asimismo actividad agonista parcial de los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT_{1B}, y antagonista de los 5-HT_{3A} y 5-HT_{7}.

Unos pacientes responden más favorablemente que otros a los ISRS. Esto puede reflejar otras propiedades farmacológicas de cada fármaco, puesto que ninguno de ellos está desprovisto de acciones adicionales. La fluoxetina presenta actividad antagonista de 5-HT_{2C}, propiedad que comparte con otros antidepresivos no ISRS, como la **mirtazapina.** La sertralina es un inhibidor débil de la recaptación de dopamina. Por su parte, el escitalopram es el isómero *S* del citalopram racémico y carece de las propiedades antihistamínicas e inhibidoras de CYP2D6 características del isómero *R*.

Aspectos farmacocinéticos

Los ISRS se absorben bien por vía oral y la mayoría tienen semividas plasmáticas de 18 a 24 h (la fluoxetina es el de acción más prolongada: 24-96 h). La paroxetina y la fluoxetina no se usan en combinación con ATC, ya que tienden a inhibir el metabolismo

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

hepático de estos mediante una interacción con CYP2D6, con el consiguiente riesgo de aumento de su toxicidad.

Efectos adversos

Los efectos secundarios frecuentes son: náuseas, anorexia, insomnio, pérdida de la libido y anorgasmia.[4] Algunos de estos efectos adversos son consecuencia de la estimulación potenciada de los receptores postsinápticos de 5-HT debido a que los ISRS aumentan la concentración extracelular de 5-HT. Los efectos pueden producirse por estimulación de un tipo incorrecto de receptor de 5-HT (p. ej., de alguno de los receptores 5-HT_2, 5-HT_3 o 5-HT_4) o por estimulación del mismo receptor que produce los efectos beneficiosos (p. ej., los receptores 5-HT_{1A} postsinápticos), aunque en una región incorrecta del encéfalo. Así, el refuerzo de la estimulación de receptores de 5-HT da lugar a respuestas tanto terapéuticas como adversas.

En combinación con los IMAO, los ISRS pueden causar un «síndrome serotoninérgico» caracterizado por temblor, hipertermia y colapso cardiovascular, y que ha sido la causa de algunas muertes.

Existen descripciones de aumento de la agresividad con violencia ocasional en pacientes tratados con fluoxetina, aunque

[4]Así pues, a la inversa, los ISRS pueden aplicarse en el tratamiento de la eyaculación precoz. La dapoxetina tiene una semivida corta y se toma de 1 a 3 h antes de mantener relaciones sexuales.

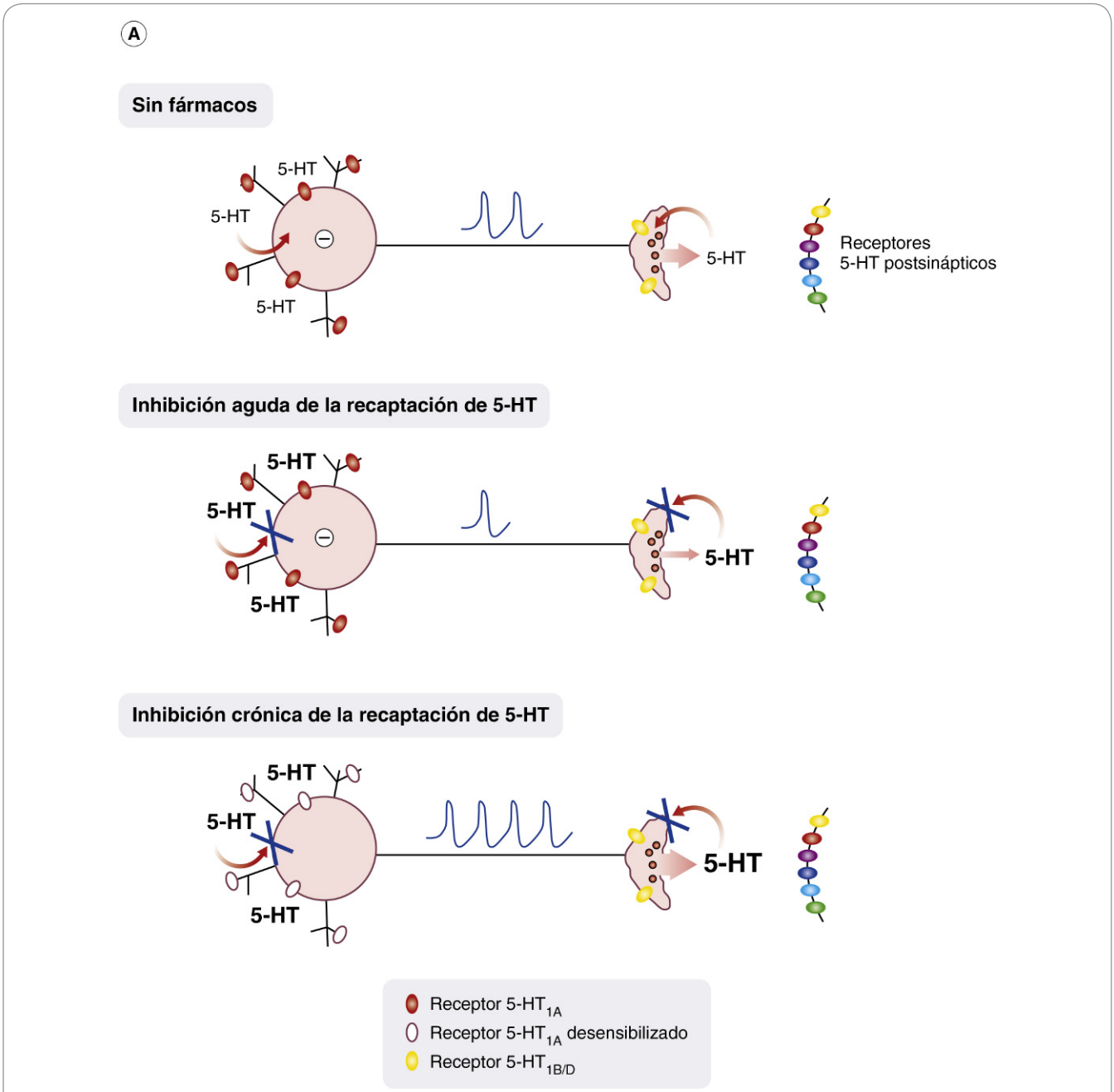


Fig. 47.2 Control de la liberación de 5-hidroxitriptamina (5-HT). [**A**] La liberación de 5-HT es controlada por el efecto inhibidor de la 5-HT sobre los receptores 5-HT_{1A} somatodendríticos. La inhibición aguda de la recaptación de 5-HT da lugar a un incremento de las concentraciones extracelulares de 5-HT, aunque ello aumenta la inhibición mediada por receptores 5-HT_{1A} somatodendríticos, por lo que las concentraciones sinápticas de 5-HT no se elevan tanto como debería esperarse. En última instancia, los receptores 5-HT_{1A} se desensibilizan, dando lugar a una menor inhibición y, por consiguiente, a un aumento de la liberación de 5-HT.

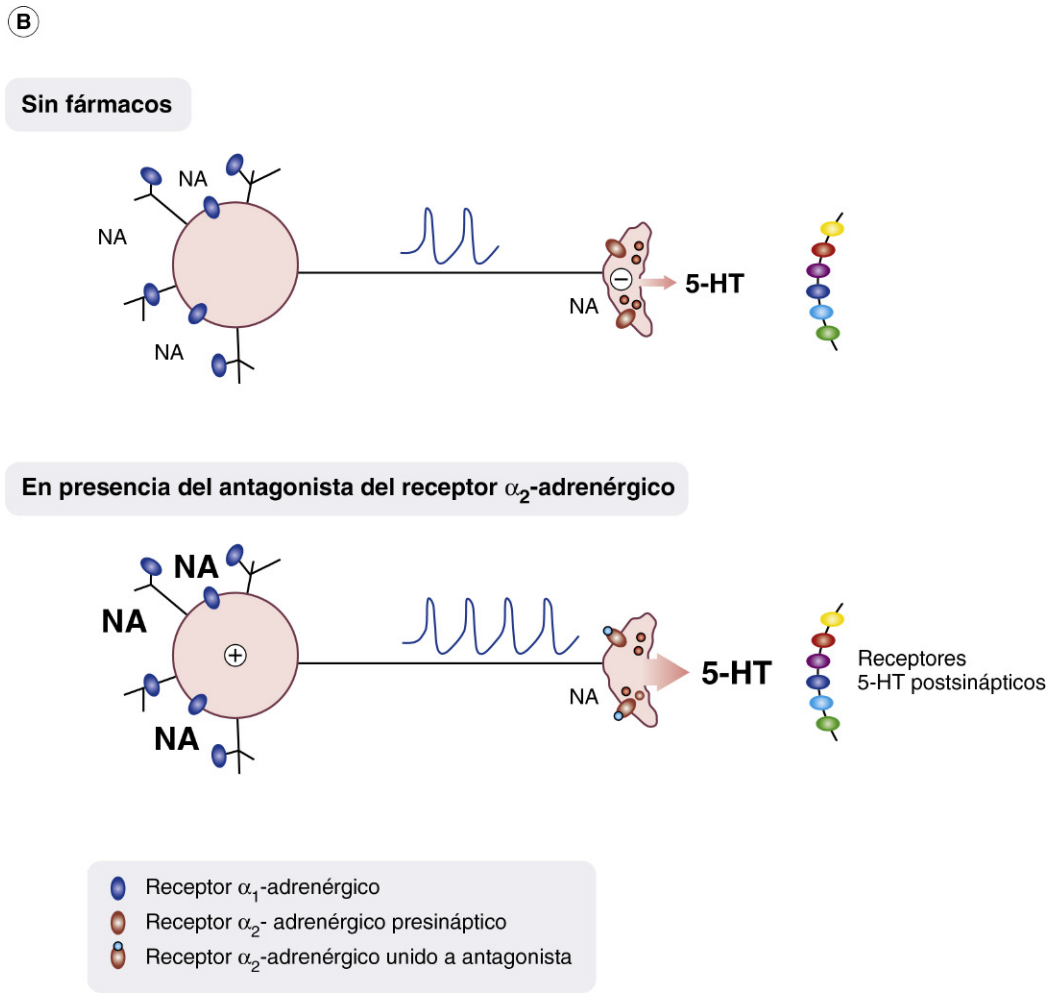


Fig. 47.2 *(Cont.)* [**B**] La liberación de 5-HT es controlada por una acción excitadora de noradrenalina (NA) sobre los receptores α_1-adrenérgicos y por una inhibición de los receptores α_2-adrenérgicos en las terminaciones nerviosas serotoninérgicas. El bloqueo de los receptores α_2-adrenérgicos localizados en las neuronas noradrenérgicas (no se muestra) potencia la liberación de noradrenalina, lo que a su vez induce una ulterior excitación de las neuronas serotoninérgicas, mientras que el bloqueo de los receptores α_2-adrenérgicos en las neuronas serotoninérgicas elimina la inhibición presináptica y, por tanto, potencia la liberación de 5-HT.

estas observaciones no se han confirmado en ensayos controlados. No se recomienda utilizar ISRS en el tratamiento de la depresión en pacientes menores de 18 años, porque en ellos la eficacia es dudosa y pueden aparecer efectos secundarios, incluidos excitación, insomnio y agresividad, en las primeras semanas de tratamiento. En este grupo de edad existe temor a un aumento del riesgo de suicidio (v. más adelante).

Pese a las aparentes ventajas de los inhibidores de la recaptación de 5-HT sobre los ATC en lo que se refiere a los efectos secundarios, los resultados combinados de muchos estudios revelan solo pequeñas diferencias globales en cuanto a su aceptación por los pacientes (Song et al., 1993; Cipriani et al., 2009).

Son relativamente seguros en caso de sobredosis en comparación con los ATC (v. más adelante), aunque pueden prolongar el intervalo QT, generándose posibles arritmias ventriculares (v. capítulo 21) y riesgo de muerte súbita cardíaca (Jolly et al., 2009).

Además de en la depresión, los inhibidores de la recaptación de 5-HT se usan en otras enfermedades psiquiátricas tales como los trastornos de ansiedad y el trastorno obsesivo-compulsivo (v. capítulo 44).

ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS

Los antidepresivos tricíclicos (ATC; **imipramina, desipramina, amitriptilina, nortriptilina, clomipramina**) se siguen emplean-

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)

- Forman parte de este grupo la **fluoxetina**, la **fluvoxamina**, la **paroxetina**, la **sertralina**, el **citalopram** y el **escitalopram.**
- Sus acciones antidepresivas son similares, en cuanto a eficacia y evolución temporal, a las de los ATC.
- La toxicidad aguda (sobre todo la cardiotoxicidad) es menor que la de los inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) o los ATC, lo que reduce el riesgo en caso de sobredosis.
- Sus efectos secundarios consisten en náuseas, insomnio y disfunción sexual. Los ISRS son menos sedantes y se asocian a menos efectos secundarios de tipo antimuscarínico que los ATC más antiguos.
- No producen reacciones alimentarias, pero si se administran junto con IMAO pueden desencadenar una «reacción serotoninérgica» (hipertermia, rigidez muscular, colapso cardiovascular).
- Existe preocupación por el uso de ISRS en niños y adolescentes, porque se ha comunicado un aumento de casos de ideas suicidas al empezar el tratamiento.
- También se aplican en otras indicaciones psiquiátricas como la ansiedad.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

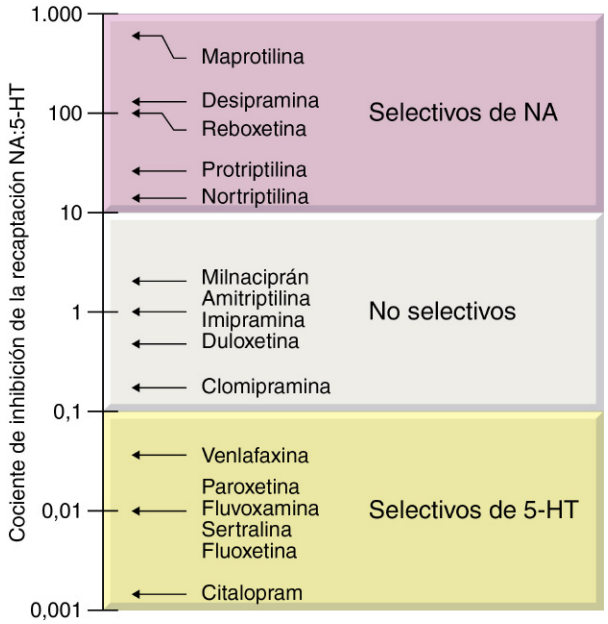


Fig. 47.3 Selectividad de la inhibición de la recaptación de noradrenalina (NA) y 5-hidroxitriptamina (5-HT) por varios antidepresivos.

Tabla 47.3 Inhibición de la recaptación de noradrenalina y 5-HT en las neuronas, causada por los antidepresivos tricíclicos y sus metabolitos

Fármaco/metabolito	Recaptación de NA	Recaptación de 5-HT
Imipramina	+++	++
Desmetilimipramina (DMI) También conocida como desipramina	++++	+
Hidroxi-DMI	+++	–
Clomipramina (CMI)	++	+++
Desmetil-CMI	+++	+
Amitriptilina (AMI)	++	++
Nortriptilina (desmetil-AMI)	+++	++
Hidroxinortriptilina	++	++

do mucho. Sin embargo, están lejos de ser ideales y fue la necesidad de disponer de productos que actuaran con mayor rapidez y fiabilidad y que produjeran menos efectos secundarios la que condujo a la introducción de los nuevos inhibidores de la recaptación de 5-HT y otros antidepresivos más recientes.

Los ATC tienen una estructura muy similar a la de las fenotiacinas (capítulo 46) hasta el punto de que, en un primer momento (en 1949), se presentaron como antipsicóticos. Varios son aminas terciarias e, *in vivo,* se desmetilan rápidamente (fig. 47.4) y forman las correspondientes aminas secundarias (p. ej., imipramina a desipramina, amitriptilina a nortriptilina), que también son activas y pueden administrarse por sí mismas como fármacos. Existen otros derivados tricíclicos con estructuras ligeramente modificadas en el anillo intermedio como es el caso de la **doxepina.** Las diferencias farmacológicas entre ellos no son muy grandes y dependen sobre todo de sus efectos secundarios, que se expondrán más adelante.

Algunos ATC también se utilizan para tratar el dolor neuropático (v. capítulo 42).

Mecanismo de acción

Según se ha expuesto, el efecto principal de los ATC consiste en el bloqueo de la recaptación de aminas por las terminaciones nerviosas mediante una competición por el sitio de unión en la proteína transportadora (capítulo 14). La mayoría de los ATC inhiben la recaptación de noradrenalina y de 5-HT (v. fig. 47.3), pero su efecto sobre la recaptación de dopamina es mucho menor. Se ha propuesto que la mejoría de los síntomas del estado de ánimo reflejaría sobre todo la potenciación de la transmisión mediada por la 5-HT, mientras que el alivio de los síntomas somáticos se debería a la facilitación de la transmisión noradrenérgica. El hecho de que los principales metabolitos de los ATC posean una actividad farmacológica considerable (que en algunos casos es superior a la del fármaco original) y que a menudo difieran del fármaco precursor en lo que concierne a su selectividad por la noradrenalina o la 5-HT dificulta la interpretación de los resultados (tabla 47.3).

Además de sus efectos sobre la recaptación de aminas, la mayoría de los ATC afectan a otros receptores, entre ellos los colinérgicos muscarínicos, los de histamina y los de 5-HT. Los efectos antimuscarínicos de los ATC no contribuyen a sus efectos antidepresivos sino que son la causa de varios de sus efectos secundarios (v. más adelante).

Efectos adversos

En las personas no deprimidas, los ATC producen sedación, confusión y pérdida de la coordinación motora. Estos efectos también ocurren durante los primeros días del tratamiento en los pacientes con depresión, pero tienden a desaparecer 1-2 semanas después, cuando aparece el efecto antidepresivo.

Los ATC causan varios efectos secundarios molestos que se deben, sobre todo, a la interferencia en el control autónomo.

Los efectos antimuscarínicos consisten en sequedad de boca, visión borrosa, estreñimiento y retención urinaria. Estos efectos son más pronunciados con amitriptilina y mucho más débiles con desipramina. También causan hipotensión postural, un fenómeno que podría parecer anómalo en unos fármacos que potencian la transmisión noradrenérgica y que posiblemente se debe a un efecto sobre la transmisión adrenérgica en el centro vasomotor del bulbo. El otro efecto secundario frecuente es la sedación y la larga duración de su acción implica que a menudo el rendimiento durante el día se ve afectado por somnolencia y problemas de concentración.

Los ATC pueden producir arritmias ventriculares asociadas a una prolongación del intervalo QT, especialmente en casos de sobredosis (v. capítulo 21). En dosis normales, los ATC provocan un aumento, leve pero significativo, del riesgo de muerte súbita cardíaca.

Interacciones con otros fármacos

Los ATC tienen una gran tendencia a producir efectos adversos cuando se administran junto con otros fármacos (v. capítulo 57). Su eliminación depende del metabolismo hepático por las enzimas microsómicas del citocromo P450 (CYP), que puede resultar inhibido por los fármacos que compiten por esta vía (p. ej., antipsicóticos y algunos esteroides).

Por razones aún desconocidas, los ATC potencian en gran medida los efectos del alcohol y los fármacos anestésicos, un fenómeno que ha provocado muertes como consecuencia de una depresión respiratoria grave después de una ingestión elevada de alcohol. Además, los ATC producen interacciones con varios antihipertensivos (v. capítulo 22) con resultados potencialmente peligrosos, por lo que su administración a los pacientes hipertensos requiere una estrecha vigilancia.

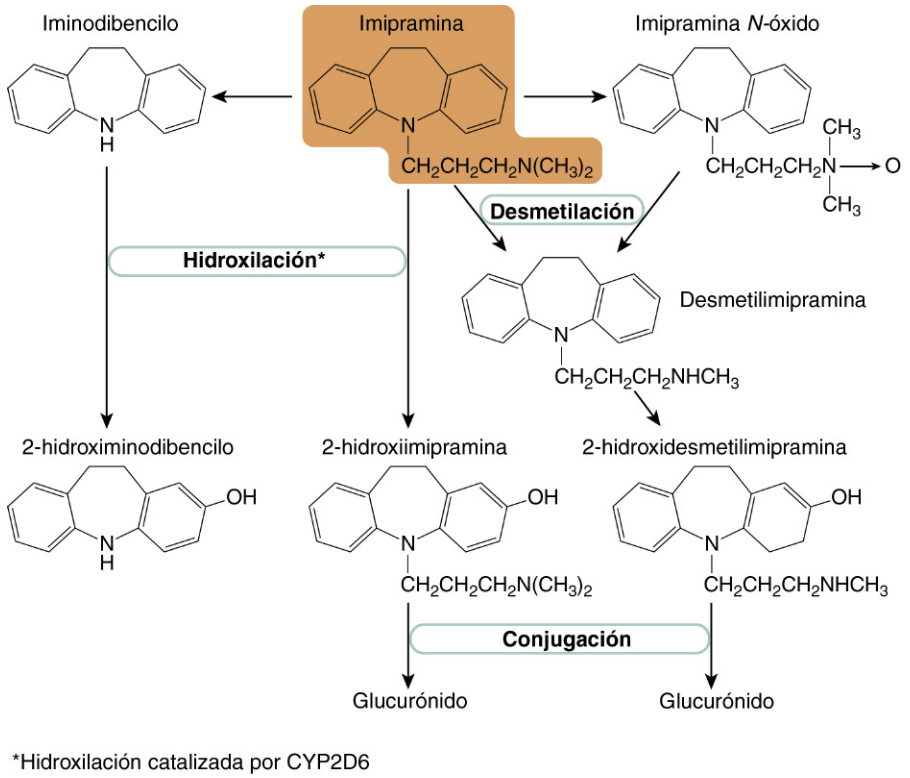


Fig. 47.4 Metabolismo de la imipramina, que es característico del de los demás antidepresivos tricíclicos. La enzima hidroxilante, CYP2D6, muestra polimorfismo genético, lo cual puede explicar la variabilidad interindividual en la respuesta a los antidepresivos tricíclicos (v. capítulo 11).

Toxicidad aguda

Los ATC son peligrosos en caso de sobredosis y antes se utilizaban mucho en intentos de suicidio, lo que fue crucial para introducir nuevos antidepresivos más seguros. Sus efectos más importantes se ejercen en el SNC y el corazón. Los efectos de una sobredosis de ATC son la excitación y el estado confusional, que pueden ir acompañados de convulsiones. A ello sigue un coma con depresión respiratoria que se prolonga algunos días. Aparecen importantes efectos atropínicos como sequedad de boca y piel, midriasis e inhibición de la motilidad del intestino y la vejiga. Se han llegado a utilizar fármacos anticolinesterásicos para contrarrestar los efectos atropínicos, pero ya no se recomiendan. Son frecuentes las arritmias cardíacas, que pueden dar lugar a una muerte súbita por fibrilación ventricular (raro).

Aspectos farmacocinéticos

Los ATC se absorben con rapidez cuando se administran por vía oral y se unen intensamente a la albúmina plasmática, de forma que el 90-95% de las concentraciones plasmáticas terapéuticas corresponden al fármaco unido. También se unen a los tejidos extravasculares, lo que justifica unos volúmenes de distribución que suelen ser elevados (en general, 10-50 l/kg; v. capítulo 8) y una velocidad de eliminación lenta. Este secuestro extravascular, junto con la fuerte unión a la albúmina plasmática, implica que la hemodiálisis no resulta eficaz para conseguir aumentar la eliminación del fármaco.

Los ATC se metabolizan en el hígado a través de dos vías principales, la *N*-desmetilación y la hidroxilación del anillo (v. fig. 47.4). Tanto los metabolitos desmetilados como los hidroxilados suelen retener la actividad biológica (v. tabla 47.3). Durante los tratamientos prolongados con ATC, la concentración plasmática de estos metabolitos suele ser similar a la de los fármacos precursores, aunque con grandes variaciones individuales. Los fármacos se inactivan mediante conjugación de los metabolitos hidroxilados con ácido glucurónico, con excreción urinaria de los glucurónidos.

La semivida de eliminación global de los ATC suele ser prolongada, de 10 a 20 h en el caso de la imipramina y la desipramina y de unas 80 h para la **protriptilina.** En los ancianos, esta semivida es aún más larga y puede dar lugar a acumulación, con un desarrollo lento de efectos secundarios. La relación entre la concentración plasmática y el efecto terapéutico puede no ser sencilla. Un estudio con nortriptilina (fig. 47.5) demostró que las concentraciones plasmáticas demasiado elevadas reducían, de hecho, el efecto antidepresivo y que la «ventana terapéutica» es muy estrecha.

INHIBIDORES DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA Y NORADRENALINA (IRSN)

Se trata de fármacos relativamente no selectivos para la recaptación de 5-HT y NA. Entre ellos se cuentan la **venlafaxina,** la **desvenlafaxina** y la **duloxetina** (v. tabla 47.2). Son antidepresivos cuyo uso se ha generalizado debido a las afirmaciones de los fabricantes en lo que respecta a su mayor eficacia terapéutica y sus bajos perfiles de efectos secundarios, que, sin embargo, cuentan con evidencias experimentales más bien débiles.

A medida que se aumenta la dosis de venlafaxina, su eficacia también es mayor, hecho que se ha interpretado como demostración de que su escasa acción inhibidora sobre la recaptación de noradrenalina puede añadirse a la inhibición de la recaptación de 5-HT que se produce en dosis bajas, siendo la combinación de ambos procesos la que proporciona un beneficio terapéutico. Todos estos fármacos son activos por vía oral. La venlafaxina está disponible en una preparación de liberación lenta que disminuye la incidencia de las náuseas. La venlafaxina, la desvenlafaxina y la duloxetina son eficaces en ciertos trastornos de ansiedad (v. capítulo 44). A veces, la desvenlafaxina es útil en el tratamiento de determinados síntomas perimenopáusicos como los sofocos y el insomnio. La duloxetina se emplea también para tratar el dolor neuropático y la fibromialgia (v. capítulo 42) y la incontinencia urinaria.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

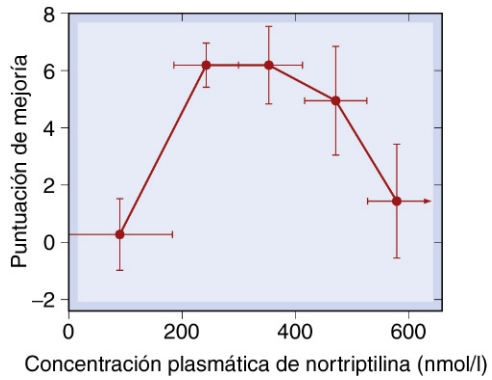


Fig. 47.5 «Ventana terapéutica» de la nortriptilina. El efecto antidepresivo, determinado a partir de las escalas de puntuación subjetiva, es óptimo con las concentraciones plasmáticas que oscilan entre 200 nmol/l y 400 nmol/l y disminuye con concentraciones mayores.

Antidepresivos tricíclicos

- Los antidepresivos tricíclicos tienen una estructura química similar a la de las fenotiacinas y algunos poseen acciones similares de bloqueantes no selectivos de receptores.
- Algunos ejemplos importantes son la **imipramina,** la **amitriptilina** y la **clomipramina.**
- La mayoría son de acción prolongada y sus metabolitos también son a menudo activos.
- Efectos secundarios importantes: sedación (bloqueo H_1), hipotensión postural (bloqueo del receptor α-adrenérgico), sequedad de boca, visión borrosa, estreñimiento (bloqueo muscarínico), a veces manía y convulsiones. Riesgo de arritmias ventriculares.
- Los antidepresivos tricíclicos son peligrosos en casos de sobredosis aguda, con confusión y manía y también arritmias cardíacas.
- Tienden a producir interacciones con otros fármacos (p. ej., alcohol, anestésicos, hipotensores y antiinflamatorios no esteroideos; los antidepresivos tricíclicos no deben administrarse combinados con inhibidores de la monoaminooxidasa).
- También se utilizan para tratar el dolor neuropático.

La venlafaxina y la duloxetina son metabolizadas por el CYP2D6. La venlafaxina se transforma en desvenlafaxina, que induce una mayor inhibición de la recaptación de noradrenalina. Los efectos adversos de estos fármacos, en gran parte debidos a la potenciación de la activación de los receptores adrenérgicos, incluyen cefalea, insomnio, disfunción sexual, sequedad de boca, mareo, sudoración y disminución del apetito. Los síntomas más frecuentes de sobredosis son depresión del SNC, toxicidad por serotonina, convulsiones y anomalías de la conducción cardíaca. Se han referido casos de hepatotoxicidad causada por duloxetina, fármaco que está contraindicado en pacientes con deterioro hepático.

OTROS INHIBIDORES DE LA RECAPTACIÓN DE NORADRENALINA

El **bupropión** inhibe tanto la recaptación de noradrenalina como la de dopamina (pero no la de 5-HT), aunque, a diferencia de la cocaína y la anfetamina (v. capítulo 48), no produce euforia y, hasta la fecha, no se ha observado que presente potencial adictivo. Es metabolizado dando lugar a metabolitos activos. Se emplea para tratar la dependencia de la nicotina (v. capítulo 49). En dosis altas puede producir convulsiones. La **reboxetina** y la **atomoxetina** son inhibidores altamente selectivos de la recaptación de noradrenalina, aunque su eficacia en el tratamiento de la depresión es menor que la de los ATC. La atomoxetina ha sido autorizada para el tratamiento del trastorno de déficit de atención por hiperactividad (v. capítulo 48).

Otros inhibidores de la recaptación de monoaminas

- La **venlafaxina** es un inhibidor de la recaptación de 5-HT, aunque menos selectivo para la 5-HT con respecto a noradrenalina que los ISRS. Es metabolizada a **desvenlafaxina,** también empleada como antidepresivo.
- La **duloxetina** inhibe la recaptación de NA y 5-HT.
- El **bupropión** es un inhibidor de la recaptación de noradrenalina y dopamina.
- En general, son similares a los antidepresivos tricíclicos, pero tienen menos efectos secundarios.
- Presentan menor riesgo de efectos cardíacos, por lo que son más seguros en caso de sobredosis que los antidepresivos tricíclicos.
- Pueden utilizarse para tratar otros trastornos:
  - **Venlafaxina, desvenlafaxina y duloxetina:** para los trastornos de ansiedad.
  - **Duloxetina y milnaciprán:** para el dolor neuropático y la fibromialgia.
  - **Duloxetina:** para la incontinencia urinaria.
  - **Bupropión:** para la dependencia de la nicotina.

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE MONOAMINAS

La **mirtazapina** no solo bloquea los receptores α_2-adrenérgicos sino también otros receptores como los de 5-HT_{2C}, lo que puede contribuir al desarrollo de su efecto antidepresivo. El bloqueo de los receptores α_2-adrenérgicos no solo aumenta la liberación de noradrenalina sino que también potencia la de 5-HT (v. fig. 47.2B). No obstante, el bloqueo simultáneo de los receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_3 disminuye los efectos adversos mediados a través de dichos receptores (p. ej., disfunción sexual y náuseas), pero mantiene intacta la estimulación de los receptores 5-HT_{1A} postsinápticos. Asimismo, bloquea los receptores histamínicos H_1, que pueden producir sedación. La **trazodona** combina los efectos de antagonismo de los receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C} y la inhibición de la recaptación de 5-HT.

La **mianserina,** otro antagonista de los receptores α_2-adrenérgicos que también bloquea los receptores adrenérgicos H_1, 5-HT_{2A} y α_1-adrenérgicos, induce depresión de la médula ósea, requiriendo la obtención de hemogramas regulares, por lo que su uso ha disminuido en los últimos años.

INHIBIDORES DE LA MONOAMINOOXIDASA

Los inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) fueron de los primeros fármacos en utilizarse clínicamente como antidepresivos, para después ser sustituidos en gran parte por otros tipos de antidepresivos con mayor eficacia clínica y, en general, con menos efectos secundarios. Los principales son la **fenelcina,** la **tranilcipromina** y la **iproniacida.** Producen una inhibición irreversible de la enzima y no distinguen entre las dos isoenzimas principales (v. más adelante). Recientemente, el descubrimiento de inhibidores reversibles con selectividad por una isoenzima hizo renacer el interés por esta clase de fármacos. Aunque en varios estudios se observó una reducción de la actividad de la

Tabla 47.4 Sustratos e inhibidores de los tipos A y B de la monoaminooxidasa

	Tipo A	Tipo B
Sustratos preferidos	Noradrenalina 5-hidroxitriptamina	Feniletilamina Bencilamina
Sustratos no específicos	Dopamina Tiramina	Dopamina Tiramina
Inhibidores específicos	Clorgilina Moclobemida	Selegilina
Inhibidores no específicos	Pargilina Tranilcipromina Isocarboxacida	Pargilina Tranilcipromina Isocarboxacida

Otros antidepresivos

- La **mirtazapina** bloquea los receptores α_2-adrenérgicos y los receptores 5-HT_{2C}, aumentando la liberación de noradrenalina y 5-HT.
- La **mirtazapina** puede actuar más rápidamente que otros antidepresivos y produce menos náuseas y disfunción sexual que los ISRS.
- La **trazodona** bloquea los receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C} y bloquea también la recaptación de 5-HT.
- La **mianserina** es un antagonista de múltiples receptores de 5-HT (incluido el 5-HT_{2A}), así como de los receptores α_1- y α_2-adrenérgicos. Asimismo, es un agonista inverso de los receptores H_1. Su uso está disminuyendo, debido al riesgo de depresión de la médula ósea que comporta. Son aconsejables hemogramas periódicos.
- Los efectos secundarios cardiovasculares de estos fármacos son menores que los de los antidepresivos tricíclicos.
- La **agomelatina** en un agonista de los receptores MT_1 y MT_2 de melatonina.

MAO plaquetaria en determinados grupos de pacientes deprimidos, no existen pruebas concluyentes de que en la patogenia de la depresión intervenga una actividad anormal de esta enzima.

La MAO (v. capítulo 14) está presente en casi todos los tejidos en forma de dos moléculas similares codificadas por genes distintos (tabla 47.4). La MAO-A tiene como sustrato preferente a la 5-HT, y es la diana principal de los antidepresivos del tipo IMAO. La MAO-B presenta mayor afinidad por la feniletilamina y la dopamina. La **selegilina** inhibe de manera selectiva al tipo B y se utiliza en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (v. capítulo 40). La eliminación del gen de la MAO-A en el ratón favorece la acumulación encefálica de 5-HT y, en menor medida, de noradrenalina, lo que se asocia a comportamientos agresivos. Se ha descrito una familia con una mutación hereditaria que provocaba la pérdida de actividad de la MAO-A; sus miembros sufrían retraso mental con un patrón de comportamiento violento. Casi todos los antidepresivos IMAO actúan sobre las dos isoformas de la MAO, pero los estudios clínicos con inhibidores específicos de subtipos demostraron claramente que la actividad antidepresiva se asocia a la inhibición de la MAO-A y lo mismo sucede con los principales efectos secundarios de estos fármacos. La MAO se encuentra en el interior de las células, especialmente en las mitocondrias, y ejerce dos funciones principales:

1. En las terminaciones nerviosas, regula la concentración de noradrenalina o 5-HT libre en el interior de la neurona. No está implicada en la inactivación del transmisor liberado.
2. La MAO en la pared intestinal es importante para la inactivación de las aminas endógenas y exógenas como la tiramina, que de otra forma podrían originar efectos no deseados.

Aspectos químicos

Los IMAO son análogos de los sustratos, con una estructura similar a la de la feniletilamina, y la mayoría contiene un grupo reactivo (p. ej., hidracina, propargilamina, ciclopropilamina) que permite la unión del inhibidor a la enzima mediante enlaces covalentes, causando una inhibición no competitiva de larga duración. La recuperación de la actividad de la MAO tras esta inhibición tarda semanas en ocurrir con la mayoría de estos fármacos, aunque es más breve con la **tranilcipromina,** que establece enlaces menos estables. La **moclobemida** actúa como un inhibidor competitivo reversible.

Los IMAO no son específicos en cuanto a su acción e inhiben otras enzimas que intervienen en el metabolismo de varios medicamentos, lo que explica algunas de las muchas interacciones farmacológicas clínicamente importantes relacionadas con estos compuestos.

Efectos farmacológicos

Los IMAO producen un aumento rápido y mantenido del contenido encefálico de 5-HT, noradrenalina y dopamina, con mayor afectación de la 5-HT y menor de la dopamina. En los tejidos periféricos, como el corazón, el hígado y el intestino, inducen cambios similares, que se reflejan asimismo en el aumento de las concentraciones plasmáticas de estas aminas. Aunque este incremento del contenido de aminas en los tejidos se debe sobre todo a su acumulación en el interior de las neuronas, la liberación del transmisor en respuesta a la actividad nerviosa no aumenta. A diferencia de lo que sucede con los ATC, los IMAO no facilitan la respuesta de los órganos periféricos como el corazón y los vasos sanguíneos a la estimulación nerviosa simpática. El principal efecto de los IMAO consiste en el aumento de la concentración citoplásmica de monoaminas en las terminaciones nerviosas, que no va acompañado de una modificación importante de los depósitos en las vesículas que pueden liberarse por estimulación nerviosa. El aumento de la reserva citoplásmica conlleva una proporción mayor de escapes espontáneos de monoaminas y también una mayor liberación indirecta por la acción de aminas simpaticomiméticas como la anfetamina o la tiramina (v. capítulo 14 y fig. 14.8). Debido a ello, la tiramina produce una elevación mucho mayor de la presión arterial en los animales tratados con IMAO que en los controles, un mecanismo que es importante en relación con la «reacción al queso» provocada por los IMAO en el ser humano (v. más adelante).

En las personas sanas, los IMAO ocasionan un aumento inmediato de la actividad motriz y en el transcurso de algunos días aparecen euforia y excitación. Estos efectos contrastan con los de los ATC, que solo causan sedación y confusión cuando se administran a personas no deprimidas. Los efectos de los IMAO sobre el metabolismo de las aminas se desarrollan con rapidez y el efecto de una sola dosis persiste durante varios días. Al igual que con los ISRS y los ATC, existe una clara discrepancia entre la respuesta biológica rápida y el efecto antidepresivo más tardío.

Efectos adversos y toxicidad

Muchos de los efectos adversos de los IMAO son consecuencia directa de la inhibición de la MAO, aunque algunos obedecen a otros mecanismos.

La hipotensión es un efecto secundario habitual; de hecho, la **pargilina** se utilizó en un tiempo como antihipertensivo. Una posible explicación de este efecto, opuesto al que sería de esperar, es que las aminas como la dopamina o la octopamina pueden acumularse en el interior de las terminaciones nerviosas simpáticas periféricas y desplazar a la noradrenalina

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de las vesículas de almacenamiento, con el consiguiente descenso de la liberación de noradrenalina asociada a la actividad simpática.

Una estimulación central excesiva puede producir temblor, excitación, insomnio y, en caso de sobredosis, convulsiones.

El aumento de peso por incremento del apetito llega a ser tan intenso que obliga a interrumpir la administración del fármaco.

Los efectos secundarios de tipo atropínico (sequedad de boca, visión borrosa, retención urinaria, etc.) son frecuentes con los IMAO, aunque menos importantes que con los ATC.

Los IMAO del tipo hidracina (p. ej., fenelcina e iproniacida) pueden producir una hepatotoxicidad grave (casos muy raros, menos de 1 en 10.000), que parece secundaria a la porción hidracina de la molécula. Por tanto, no se aconseja su uso en los pacientes con hepatopatías.

Interacción con otros fármacos y alimentos

La interacción con otros fármacos y con determinados alimentos es el problema más grave de los IMAO y el factor principal que conllevó la disminución de su uso clínico. La principal ventaja aducida en favor de un nuevo IMAO reversible, la moclobemida, es que estas interacciones son menores.

La «reacción al queso» es una consecuencia directa de la inhibición de la MAO y aparece cuando se ingieren aminas formadas durante la fermentación (en especial, tiramina) y que habitualmente son inocuas. El metabolismo de la tiramina depende de la MAO y tiene lugar en la pared intestinal y el hígado, lo que hace que la cantidad de tiramina de la dieta que llega a la circulación sistémica sea muy escasa. La inhibición de la MAO permite que la tiramina se absorba y además potencia su efecto simpaticomimético. El resultado es una hipertensión arterial aguda que provoca una intensa cefalea palpitante, a veces incluso con hemorragia intracraneal. Aunque son muchos los alimentos que contienen pequeñas cantidades de tiramina, parece que para que este tipo de respuesta ocurra es necesario ingerir al menos 10 mg, por lo que el peligro principal procede del queso curado y de productos concentrados de levaduras como Marmite. La administración de aminas simpaticomiméticas de acción indirecta (p. ej., **efedrina** –un descongestionante nasal– y anfetamina –una droga de abuso–) también puede desencadenar una hipertensión arterial grave en los pacientes tratados con IMAO; los fármacos de acción directa como noradrenalina (usados, por ejemplo, junto con anestésicos locales inyectables; v. capítulo 43) no son peligrosos. La moclobemida, un inhibidor específico de la MAO-A, no produce la «reacción al queso», posiblemente porque la tiramina se puede metabolizar por la MAO-B.

En los pacientes tratados simultáneamente con ATC e IMAO se describen también episodios de hipertensión cuya explicación probable reside en la inhibición de la recaptación de noradrenalina, con una potenciación aún mayor de la respuesta cardiovascular a la tiramina de la dieta que acentúa la «reacción al queso». Esta combinación de fármacos también puede ocasionar excitación e hiperactividad.

Los inhibidores de la monoaminooxidasa pueden interaccionar con la **petidina** (v. capítulo 42) y causar una hiperpirexia grave, con inquietud, coma e hipotensión. El mecanismo no se conoce con certeza, pero es probable que se deba a un metabolito anormal producido por inhibición de la vía normal de desmetilación.

AGONISTA DE LA MELATONINA

La **agomelatina** es un agonista de los receptores MT_1 y MT_2 (v. capítulo 39) de semivida biológica breve. Se emplea para tratar la depresión grave, y se toma generalmente una vez al día antes de acostarse. Puede corregir las alteraciones de los ritmos circadianos asociadas a menudo a la depresión. Puede llegar a producir hepatotoxicidad ocasionalmente, por lo que no debe administrarse a pacientes con hepatopatía.

Inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO)



- Los principales son la **fenelcina,** la **tranilcipromina,** la **isocarboxacida** (irreversibles, de acción prolongada, no selectivos entre MAO-A y B) y la **moclobemida** (inhibidor selectivo de la MAO-A; de acción corta y reversible).
- IMAO de acción prolongada:
  - Principales efectos adversos: hipotensión postural (bloqueo simpático); efectos atropínicos (igual que con los ATC); aumento de peso; estimulación del SNC, con intranquilidad, insomnio, hepatotoxicidad y neurotoxicidad (raro).
  - La sobredosis aguda determina estimulación del SNC, en ocasiones con convulsiones.
  - La «reacción al queso», es decir, una respuesta hipertensiva grave tras la ingesta de alimentos que contienen tiramina (p. ej., queso, vino, cerveza, extractos de levadura o soja). Estas reacciones pueden aparecer hasta 2 semanas después de interrumpir el tratamiento.
- La interacción con otras aminas (p. ej., **efedrina** de los descongestionantes nasales de venta sin receta, **clomipramina** y otros ATC) y otros fármacos (p. ej., **petidina**) también puede resultar mortal.
- La **moclobemida** se usa para la depresión mayor y la fobia social. La «reacción al queso» y otras interacciones farmacológicas son menos graves y de menor duración que con los IMAO irreversibles.
- Los IMAO se utilizan mucho menos que otros antidepresivos por sus efectos secundarios e interacciones graves. Están indicados para la depresión mayor en pacientes que no hayan respondido a otros fármacos.

OTROS FÁRMACOS

El **metilfolato,** administrado como suplemento dietético, puede resultar eficaz en individuos afectados de depresión que presentan concentraciones bajas de folato.

Los **estrógenos,** de los que se sabe que levantan el estado de ánimo en mujeres perimenopáusicas, también resultan potencialmente útiles en el tratamiento de la depresión posparto. Su eficacia en el tratamiento de otras formas de depresión no está clara. Además de sus bien documentados efectos hormonales en el cuerpo (v. capítulo 35), también ejercen acciones sobre los sistemas monoaminérgico, GABAérgico y glutamatérgico en el encéfalo (v. capítulos 38 y 39).

FUTUROS ANTIDEPRESIVOS

Después de un período de latencia, actualmente estamos asistiendo al desarrollo de diversos nuevos fármacos con resultados alentadores (v. Lodge y Li, 2008; Mathew et al., 2008).[5] En un sentido amplio, pueden diferenciarse los siguientes grupos:

- Inhibidores de la recaptación de monoaminas de amplio espectro (es decir, que afecten a la recaptación de 5-HT,

[5]Las esperanzas de obtener un antidepresivo que actuara en los receptores nicotínicos se vieron frustradas por el fracaso en la fase III de los ensayos clínicos sobre un antagonista del subtipo α4β2.

NA y DA). Uno de estos fármacos, la **tedatioxetina,** se halla en fase de ensayo clínico.
- Fármacos que inhiben la recaptación de 5-HT, NA y DA y que tienen una o más de las siguientes propiedades: agonismo de receptores β_3-adrenérgicos, agonismo o antagonismo de receptores de dopamina D_2, agonismo o agonismo parcial de receptores 5-HT_{1A}, y antagonismo de receptores 5-HT_{2A}.
- El interés por fármacos que actúan sobre los receptores de NMDA se ha visto estimulado por la observación de que una única dosis intravenosa subanestésica de **ketamina** (v. capítulo 41) alivia rápidamente la depresión, y el efecto dura varios días.
- Los antagonistas del receptor opioide κ se están sometiendo a ensayos clínicos como antidepresivos (v. capítulo 42). Desde hace tiempo se sabe que los agonistas del receptor opioide κ inducen disforia, anhedonia y alucinaciones.
- Fármacos que actúan sobre nuevos receptores, como los antagonistas de receptores de cortisol GRII, análogos del factor inhibidor de melanocitos (MIF-1) y antagonistas de los receptores $GABA_B$.

Otras líneas de investigación se centran en el desarrollo de compuestos que actúan sobre las vías de transducción de señales responsables de la neurogénesis, la plasticidad neuronal y la apoptosis (v. Baudry et al., 2011).

Aplicaciones clínicas de los fármacos en la depresión



- En ocasiones, es preferible tratar inicialmente la depresión leve con medios no farmacológicos, recurriendo a los fármacos como complemento solo cuando la respuesta a ellos es insuficiente.
- El uso de antidepresivos es aconsejable en los casos de depresión moderada o grave.
- La eficacia clínica de los fármacos antidepresivos es limitada y varía entre los distintos individuos. Los ensayos clínicos realizados al respecto no han aportado resultados concluyentes, como consecuencia de las respuestas al placebo y de las fluctuaciones espontáneas en el grado de depresión.
- Diferentes clases de antidepresivos presentan eficacia similar pero distintos efectos secundarios.
- La elección del fármaco se basa en aspectos individuales, tales como las enfermedades concomitantes (los ATC, en particular, tienen varias indicaciones), los tratamientos simultáneos (los IMAO y los ATC causan interacciones importantes), el riesgo de suicidio y la respuesta previa al tratamiento. En igualdad de condiciones, son preferibles los ISRS, ya que son mejor tolerados y son menos peligrosos en caso de sobredosis.
- Los antidepresivos tardan varias semanas en hacer efecto, por lo que las decisiones referidas al aumento de dosis o al cambio de fármaco no deben adoptarse de forma precipitada. El uso de los IMAO está restringido a los especialistas.
- Un régimen terapéutico eficaz debe continuar durante al menos 2 años.
- En situaciones de urgencia, se ha de someter a un especialista el posible recurso al tratamiento electroconvulsivo.
- En algunos pacientes, resulta útil la aplicación complementaria de ansiolíticos (p. ej., benzodiacepinas; capítulo 44) o antipsicóticos (capítulo 46).

TRATAMIENTOS DE ESTIMULACIÓN CEREBRAL

En la actualidad, se dispone de varias técnicas de estimulación cerebral utilizadas o desarrolladas para tratar la depresión. La estimulación con luz brillante se ha propuesto para tratar el trastorno afectivo estacional. Las técnicas de mayor implantación son el tratamiento electroconvulsivo (TEC) y la estimulación magnética transcraneal (EMT) repetitiva. Los tratamientos de estimulación cerebral se utilizan a menudo como terapia de último recurso en pacientes que no responden a los fármacos antidepresivos.

La TEC supone una estimulación mediante electrodos colocados a ambos lados de la cabeza, con el paciente ligeramente anestesiado, paralizado con un bloqueante neuromuscular de acción corta (p. ej., **suxametonio;** capítulo 13) para evitar las lesiones físicas y sometido a ventilación artificial. Los estudios controlados demostraron que la eficacia de la TEC es al menos similar a la de los antidepresivos, con porcentajes de respuesta que oscilan entre el 60 y el 80%; parece que es el tratamiento más eficaz para la depresión suicida grave y tiene la ventaja de producir una respuesta de inicio rápido. Su principal inconveniente es que a menudo provoca confusión y una pérdida de memoria que persiste varios días o semanas. La EMT aporta estimulación eléctrica sin anestesia o convulsión y no induce deterioro de la capacidad cognitiva, aunque estudios comparativos indican que su eficacia antidepresiva es inferior a la del TEC convencional.

El efecto de la TEC en los animales de experimentación fue objeto de cuidadosos estudios para ver si podía aportar información sobre el mecanismo de acción de los antidepresivos, pero la información obtenida resultó enigmática. La síntesis y recaptación de 5-HT permanecen intactas y la recaptación de noradrenalina aumenta algo (lo que contrasta con los efectos de los ATC). Tanto la TEC como la administración a largo plazo de antidepresivos reducen la capacidad de respuesta del receptor β-adrenérgico, tanto desde el punto de vista bioquímico como desde el conductual, mientras que las alteraciones de las respuestas mediadas por la 5-HT tienden a seguir la dirección opuesta.

Se han publicado datos que indican que la aplicación de la estimulación cerebral profunda al tratamiento de la enfermedad de Parkinson (v. capítulo 40), en la que la estimulación se aplica en una región específica del cerebro mediante electrodos implantados quirúrgicamente, es eficaz en pacientes que no responden a otros tratamientos (v. Mayberg et al., 2005). La eficacia de otra técnica, la estimulación vagal, en la producción de efectos beneficiosos a largo plazo en la depresión aún no se ha constatado con claridad (v. Grimm y Bajbouj, 2010).

EFICACIA CLÍNICA DE LOS TRATAMIENTOS ANTIDEPRESIVOS

La eficacia clínica global de los antidepresivos está generalmente aceptada en la depresión grave, aunque se cree que los datos de los ensayos clínicos publicados pueden resultar engañosos, ya que varios estudios negativos no han sido considerados. Los ensayos indican que un 30-40% de los pacientes con depresión no mejoran, y que, en los que lo hacen, esa mejora es limitada. Se carece de pruebas claras del efecto beneficioso en la depresión leve o moderada. La interpretación de los datos de los ensayos se ve complicada por una elevada respuesta al placebo y por los casos de recuperación espontánea, independiente del tratamiento. Los datos actuales no indican diferencias en términos de eficacia entre los fármacos de uso habitual. Sin embargo, la experiencia clínica sugiere que cada paciente responde, por motivos que se desconocen, mejor a un fármaco que a otro. En general, actualmente tiende a considerarse que los antidepresivos son menos eficaces de lo que en

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

principio se pensaba, a pesar de que continúan estando entre los medicamentos más recetados. Las modernas directrices de tratamiento recomiendan la aplicación de técnicas psicológicas basadas en la evidencia como primera opción, antes del uso de fármacos antidepresivos.

Factores farmacogenéticos

▼La variabilidad interindividual en la respuesta a los antidepresivos se puede explicar en parte por los factores genéticos, además de por la heterogeneidad del cuadro clínico. Dos factores genéticos han recibido una especial atención:

- Polimorfismos del gen del citocromo P450, sobre todo *CYP2D6* (Kirchheiner et al., 2004), que se encarga de la hidroxilación de los ATC.
- Polimorfismos del gen transportador de monoaminas (Glatt y Reus, 2003).

Hasta un 10% de las personas de raza blanca tienen un gen *CYP2D6* disfuncional y pueden ser más vulnerables a los efectos secundarios de los ATC y otros fármacos (v. capítulo 11) que se metabolizan por este mecanismo. El efecto contrario, causado por la duplicación del gen, es frecuente en las poblaciones de Europa del este y del este de África y puede justificar la falta de eficacia clínica en algunos casos. Existen algunos datos que sugieren que la respuesta a los ISRS se relaciona con polimorfismos de uno de los genes transportadores de serotonina (v. Gerretsen y Pollock, 2008).

Aunque la genotipificación puede resultar útil en el futuro para individualizar el tratamiento con antidepresivos, su aplicación práctica está ciertamente lejana.

Suicidio y antidepresivos

▼Hay informes que indican que los antidepresivos aumentan el riesgo de «tendencias suicidas» en enfermos deprimidos, sobre todo en niños y adolescentes (Licinio y Wong, 2005). El término *tendencia suicida* incluye pensamientos y planes de suicidio, además de los intentos fallidos; el suicido consumado, aunque sea una de las causas más importantes de muerte en las personas jóvenes, es mucho menos frecuente que la tendencia suicida. Es difícil plantear ensayos clínicos para determinar la relación entre antidepresivos y tendencias suicidas, porque existe una clara asociación entre depresión y suicidio y algunos estudios han sugerido que las tendencias suicidas pueden aumentar durante las primeras semanas de tratamiento antidepresivo, pero no después, mientras que otros han indicado que el riesgo de aumento de suicidios reales está ligeramente incrementado (Cipriani et al., 2005). Aunque los antidepresivos, incluidos los ISRS, pueden comportar un bajo riesgo de inducir ideaciones suicidas y causar intentos de suicidio en pacientes jóvenes, el riesgo es incluso menor en grupos de edad avanzada. No existen pruebas de que los ISRS se asocien a un riesgo mayor que otros antidepresivos. Por otra parte, el riesgo ha de sopesarse en comparación con los efectos beneficiosos de estos fármacos, no solo en lo que respecta a la depresión, sino también en lo relativo a la ansiedad y los trastornos de pánico y obsesivo-compulsivos (v. capítulo 44).

OTRAS APLICACIONES CLÍNICAS DE LOS ANTIDEPRESIVOS

En cierta medida, el término «fármaco antidepresivo» induce a error, ya que son muchos los fármacos de este grupo que se emplean en la actualidad para tratar otros trastornos distintos a la depresión. Entre ellos cabe citar los siguientes:

- Dolor neuropático (p. ej., **amitriptilina, nortriptilina,** duloxetina; capítulo 42).
- Trastornos de ansiedad (p. ej., ISRS, venlafaxina, duloxetina; capítulo 44).
- Fibromialgia (p. ej., duloxetina, venlafaxina, ISRS, ATC; capítulo 42).
- Trastorno bipolar (p. ej., fluoxetina en combinación con **olanzapina;** v. más adelante).
- Abandono del consumo de tabaco (p. ej., bupropión; capítulo 49).
- Trastorno de hiperactividad y déficit de atención (p. ej., atomoxetina; capítulo 48).

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL TRASTORNO BIPOLAR

Actualmente, se emplean diversos fármacos para controlar los cambios de estado de ánimo propios de los enfermos con trastorno maníaco-depresivo (bipolar). Los principales son los que se enumeran a continuación.

- **Litio.**
- Antiepilépticos como la **carbamacepina**, el **valproato** o la **lamotrigina.**
- Algunos fármacos antipsicóticos como la **olanzapina**, la **risperidona**, la **quetiapina** o el **aripiprazol.**

Cuando se aplican al tratamiento del trastorno bipolar, el litio y los fármacos antiepilépticos son a menudo denominados fármacos *estabilizadores del estado de ánimo.*

Otros fármacos que pueden ejercer efectos beneficiosos en el tratamiento del trastorno bipolar son las benzodiacepinas (para tranquilizar, inducir el sueño y reducir la ansiedad), la **memantina,** la **amantadina** y la **ketamina.** El uso de antidepresivos en el trastorno bipolar es, en cierta medida, controvertido. Se recomienda que se administren en combinación con un antimaníaco, ya que en algunos pacientes induce o potencia las alteraciones maníacas.

Utilizados de forma profiláctica en el trastorno bipolar, los fármacos evitan las oscilaciones del estado de ánimo y reducen tanto las fases depresivas como las maníacas de la enfermedad. Se administran durante largos períodos y sus efectos beneficiosos tardan 3-4 semanas en aparecer. En los brotes agudos, su eficacia se limita a la reducción de la manía, pero son ineficaces durante la fase depresiva (aunque el litio se emplea a veces como complemento de otros antidepresivos en los casos graves de depresión unipolar).

LITIO

El efecto psicoactivo del litio fue descubierto en 1949 por Cade, que había pronosticado que las sales de urato debían evitar la inducción de un estado de hiperexcitabilidad provocado por la uremia en los cobayas. Observó que el urato de litio producía efectos y rápidamente descubrió que estos se debían al litio y no al urato, tras lo cual constató que el litio había producido una rápida mejoría en un grupo de pacientes maníacos.

Los antiepilépticos y los antipsicóticos atípicos (v. más adelante) son igualmente efectivos en el tratamiento de la manía aguda. Actúan con mayor rapidez y son considerablemente más seguros, por lo que la aplicación clínica del litio suele limitarse al control profiláctico de la enfermedad maníaco-depresiva. El uso del litio está en general en regresión.[6] Su utilización resulta relativamente compleja, ya que es necesario controlar su concentración plasmática, y plantea potenciales problemas en pacientes con deterioro de la función renal y por sus interacciones farmacológicas, por ejemplo con los diuréticos (v. capítulo 57). Por otra parte, el litio puede ejercer efectos beneficiosos en enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer (v. capítulo 40).

Efectos farmacológicos y mecanismo de acción

El litio es eficaz en concentraciones plasmáticas de 0,5-1 mmol/l; por encima de 1,5 mmol/l produce varios efectos tóxicos, lo que significa que el margen terapéutico es estrecho. En las personas sanas, 1 mmol/l de litio no ejerce efectos psicoactivos apreciables. Sin embargo, provoca muchas modificaciones bioquímicas detectables cuya relación con su efecto terapéutico está poco clara.

[6]La disminución en el uso del litio puede haberse visto influida por el escaso beneficio comercial que deja este simple ión inorgánico en relación con otros agentes farmacológicos.

El litio es un catión monovalente que puede simular la función del Na^+ en los tejidos excitables y es capaz de permear los canales de Na^+ sensibles al voltaje, responsables de la generación del potencial de acción (v. capítulo 4). La Na^+/K^+-ATPasa no lo expulsa del citoplasma, por lo que tiende a acumularse en el interior de las células excitables, en las que causa una pérdida parcial del K^+ intracelular y la despolarización de la célula.

Los efectos bioquímicos del litio son complejos, ya que inhibe muchas enzimas que participan en las vías de transducción de señales. Los efectos que se consideran importantes por sus acciones terapéuticas son los siguientes:

- Inhibición de la inositol monofosfatasa, que bloquea la vía del fosfatidilinositol (FI; capítulo 3) en el paso en que el fosfato de inositol se hidroliza a inositol libre, lo que se traduce en la depleción de FI. El resultado es la inhibición de la formación de trifosfato de inositol, estimulada por los agonistas en varios receptores relacionados con el FI, y, el bloqueo de muchos de los efectos mediados por estos receptores.
- Inhibición de las isoformas de la glucógeno sintasa cinasa 3 (GSK3), posiblemente por competir con el magnesio en su asociación a estas cinasas. Las isoformas de la GSK3 fosforilan diversas enzimas clave implicadas en las vías que determinan la apoptosis y la formación de amiloide (v. Phiel y Klein, 2001). El litio también puede afectar a las isoformas de la GSK3 de modo indirecto, interfiriendo en su regulación por parte de la Akt, una serina/treonina cinasa estrechamente relacionada y regulada por medio de la señalización del FI y de las arrestinas (v. capítulo 3; Beaulieu et al., 2009).

El litio también inhibe la síntesis de AMPc inducida por hormonas y bloquea otras respuestas celulares (p. ej., la respuesta de las células tubulares renales a la hormona antidiurética o de la tiroides a la acción de la tirotropina; v. capítulos 29 y 34, respectivamente). Este efecto no es importante en el encéfalo.

Se cree que los efectos del litio sobre estos dos importantes sistemas de segundos mensajeros son los responsables de sus acciones terapéuticas y que la selectividad celular depende de su recaptación selectiva. Se explicaría así la acción relativamente selectiva en el encéfalo y el riñón, pese a que otros muchos tejidos utilizan los mismos segundos mensajeros. Aunque estos avances son destacados, nuestros escasos conocimientos sobre la naturaleza del trastorno responsable de las oscilaciones del estado de ánimo en el trastorno bipolar nos mantienen a tientas en la búsqueda de una relación entre los efectos bioquímicos y los profilácticos del litio.

Aspectos farmacocinéticos y toxicidad

El litio se administra por vía oral en forma de carbonato y se excreta por el riñón. Aunque la mitad de la dosis oral se elimina en unas 12 h, el resto, que presumiblemente corresponde al litio captado por las células, se excreta en un período de 1-2 semanas. Esta fase muy lenta significa que, con una posología normal, el litio se va acumulando lentamente a lo largo de unas 2 semanas antes de alcanzar el estado estacionario. El estrecho margen terapéutico de la concentración plasmática hace que la vigilancia sea esencial. La pérdida de sodio reduce la velocidad de excreción y aumenta la reabsorción de litio en el túbulo proximal, con el consiguiente incremento de la probabilidad de toxicidad. Los diuréticos que actúan en zonas distales al túbulo proximal (capítulo 29) también tienen este efecto, y las nefropatías también predisponen a la toxicidad por el litio.

Los principales efectos tóxicos que aparecen durante el tratamiento son:

- Náuseas, vómitos y diarrea.
- Temblor.
- Efectos renales: poliuria (con la consiguiente sed) debida a la inhibición de la acción de la hormona antidiurética; al mismo tiempo se produce una retención de Na^+ asociada al aumento de la secreción de aldosterona. En los tratamientos prolongados puede producirse una lesión tubular renal grave, lo que obliga a controlar de forma periódica la función renal de los pacientes tratados con litio.
- Crecimiento de la glándula tiroides, a veces asociado a hipotiroidismo.
- Aumento de peso.
- Alopecia.

La toxicidad aguda por litio produce varios efectos neurológicos que progresan desde la confusión y el deterioro motriz al coma, las convulsiones y la muerte cuando las concentraciones plasmáticas alcanzan de 3 a 5 mmol/l.

ANTIEPILÉPTICOS

La **carbamacepina,** el **valproato** y la **lamotrigina** (v. capítulo 45) presentan menos efectos secundarios que el litio y han demostrado su eficacia en el tratamiento del trastorno bipolar.

Se asume que los mecanismos de acción de los fármacos anticonvulsionantes para reducir el trastorno bipolar se relacionan con su actividad anticonvulsiva. Aunque cada uno de ellos tiene múltiples efectos (v. tabla 45.1), los antiepilépticos eficaces en el tratamiento del trastorno bipolar comparten la propiedad de bloquear los canales de sodio, si bien existen sutiles diferencias en lo que respecta a la eficacia en las distintas fases del trastorno bipolar. El valproato y la carbamacepina son eficaces en el tratamiento de los ataques agudos de manía y en el tratamiento a largo plazo del trastorno, aunque la carbamacepina puede ser menos eficaz en el tratamiento de la fase de depresión. El valproato se administra en ocasiones junto con otros fármacos como, por ejemplo, litio. La lamotrigina resulta eficaz para tratar la manía y la depresión recurrentes.

ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS

Los antipsicóticos atípicos (p. ej. **olanzapina, risperidona, quetiapina** o **aripiprazol**) son fármacos de segunda generación desarrollados para el tratamiento de la esquizofrenia (v. capítulo 46). Presentan propiedades antagonistas de los receptores de dopamina D_2 y 5-HT_{2A} y ejercen acciones sobre otros receptores y transportadores de aminas que pueden contribuir a su eficacia en la depresión bipolar. Todos ellos parecen eficaces contra la manía mientras que solamente algunos pueden ser también útiles para tratar la depresión bipolar. En este trastorno, los antipsicóticos atípicos se emplean en combinación con litio o valproato. La olanzapina se administra combinada con el antidepresivo fluoxetina.

Tratamiento del trastorno bipolar



- **Litio,** un ión inorgánico, por vía oral en forma de carbonato de litio.
- El mecanismo de su acción no se conoce. Las principales posibilidades bioquímicas son las siguientes:
  - Interferencia en la formación de inositol trifosfato.
  - Inhibición de cinasas.
- Fármacos antiepilépticos (p. ej., **carbamacepina, valproato, lamotrigina**).
  - Mejores perfiles de efectos secundarios y seguridad.
- Fármacos antipsicóticos atípicos (p. ej., **olanzapina, risperidona, quetiapina, aripiprazol**).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Aplicaciones clínicas de los fármacos estabilizadores del estado de ánimo



- El **litio** (como carbonato) es el fármaco clásico. Se usa:
  - En la profilaxis y tratamiento de la *manía* y en la profilaxis del *trastorno bipolar* o *unipolar* (depresión maníaca o de repetición).
- Entre los aspectos que se deben recordar destacan:
  - La ventana terapéutica es estrecha y la acción es de larga duración.
  - Efectos tóxicos agudos, como efectos cerebelosos, *diabetes insípida* nefrógena (v. capítulo 29) e *insuficiencia renal.*
  - La dosis se debe ajustar según la concentración plasmática.
  - La eliminación tiene lugar por vía renal y se reduce por la reabsorción tubular proximal. Los diuréticos incrementan la actividad de los mecanismos de reabsorción y pueden precipitar la toxicidad del litio.
  - Los *trastornos tiroideos* y la *alteración cognitiva* leve se asocian a un uso crónico.
- La **carbamacepina,** el **valproato** y la **lamotrigina** (bloqueantes de los canales de sodio con acciones antiepilépticas; v. capítulo 45) se utilizan para:
  - Profilaxis y tratamiento de episodios maníacos en pacientes con *trastorno bipolar.*
  - Tratamiento del *trastorno bipolar* **(valproato, lamotrigina).**
- La **olanzapina,** la **risperidona,** la **quetiapina** y el **aripiprazol** (antipsicóticos atípicos) se emplean en el tratamiento de la *manía.*

BIBLIOGRAFÍA Y LECTURAS RECOMENDADAS

Patogenia de la enfermedad depresiva

Baudry, A., Mouillet-Richard, S., Launay, J.M., Kellermann, O., 2011. New views on antidepressant action. Curr. Opin. Neurobiol. 21, 858-865. (*Reviews new theories of depression and how antidepressant drugs might work*)

Charney, D.S., Manji, M.K., 2004. Life stress, genes and depression: multiple pathways lead to increased risk and new opportunities for intervention. Sci. STKE 2004, re5. <www.stke.org> (*Detailed review of current understanding of the pathophysiology of depression, emphasising the role of neural plasticity, neurogenesis and apoptosis*)

Neumann, I.D., Wegener, G., Homberg, J.R., et al., 2011. Animal models of depression and anxiety: what do they tell us about human condition? Prog. Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry 35, 1357-1375. (*Detailed discussion of animal models of depression*)

O'Leary, O.F., Cryan, J.F., 2013. Towards translational rodent models of depression. Cell Tissue Res. 354, 141-153.

Tratamientos antidepresivos

Cipriani, A., Barbui, C., Geddes, J.R., 2005. Suicide, depression, and antidepressants. Br. Med. J. 330, 373-374. (*Comment on detailed trials data in the same issue of the journal*)

Cipriani, A., Santilli, C., Furukawa, T.A., et al., 2009. Escitalopram versus other antidepressive agents for depression. Cochrane Database Syst. Rev (2), Art. No.: CD006532, doi:10.1002/14651858.CD006532.pub2.

Gerretsen, P., Pollock, B.G., 2008. Pharmacogenetics and the serotonin transporter in late-life depression. Exp. Opin. Drug Metab. Toxicol 4, 1465-1478.

Glatt, C.E., Reus, V.I., 2003. Pharmacogenetics of monoamine transporters. Pharmacogenomics 4, 583-596. (*Discusses prospects for correlating transporter gene polymorphism to variation in response to psychoactive drugs*)

Grimm, S., Bajbouj, M., 2010. Efficacy of vagus nerve stimulation in the treatment of depression. Expert Rev. Neurother. 10, 87-92.

Jolly, K., Gammage, M.D., Cheng, K.K., Bradburn, P., Banting, M.V., Langman, M.J., 2009. Sudden death in patients receiving drugs tending to prolong the QT interval. Br. J. Clin. Pharmacol. 68, 743-751. (*Compares the risk of sudden death in patients receiving various antipsychotic and antidepressant therapies)*

Kirchheiner, J., Nickchen, K., Bauer, M., et al., 2004. Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. Mol. Psychiatry 9, 442-473. (*Discusses effect of gene polymorphisms on antidepressant actions; principles are not yet incorporated into clinical practice*)

Licinio, J., Wong, M.-L., 2005. Depression, antidepressants and suicidality: a critical appraisal. Nat. Rev. Drug Discov. 4, 165-171. (*Review of the equivocal evidence linking antidepressant use to suicide*)

Lodge, N.J., Li, Y.-W., 2008. Ion channels as potential targets for the treatment of depression. Curr. Opin. Drug Discov. Devel. 11, 633-641.

Mathew, S.J., Manji, H.K., Charney, D.S., 2008. Novel drugs and therapeutic targets for severe mood disorders. Neuropsychopharmacology 33, 2080-2092.

Mayberg, H.S., Lozano, A.M., Voon, V., et al., 2005. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. Neuron 45, 651-660.

Racagni, G., Popoli, M., 2008. Cellular and molecular mechanisms in the long-term action of antidepressants. Dialogues Clin. Neurosci 10, 385-400. (*An extensive review of long-term changes induced in the brain by antidepressant drugs that may be responsible for producing the therapeutic benefit*)

Song, F., Freemantle, N., Sheldon, T.A., et al., 1993. Selective serotonin reuptake inhibitors: meta-analysis of efficacy and acceptability. Br. Med. J. 306, 683-687. (*Summary of clinical trials data, showing limitations as well as advantages of SSRIs*)

Litio

Beaulieu, J.M., Gainetdinov, R.R., Caron, M.G., 2009. Akt/GSK3 signaling in the action of psychotropic drugs. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 49, 327-347.

Phiel, C.J., Klein, P.S., 2001. Molecular targets of lithium action. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 41, 789-813. (*Review of a topic that is still little understood*)

Estimulantes del SNC y fármacos psicotomiméticos

48

RESUMEN

En este capítulo se describen fármacos con un efecto fundamentalmente estimulante sobre el sistema nervioso central (SNC); se pueden clasificar en dos categorías principales:

1. **Estimulantes psicomotores.**
2. **Fármacos psicotomiméticos (alucinógenos).**

Los fármacos del primer grupo (tabla 48.1) ejercen un notable efecto sobre la función mental y la conducta, con excitación y euforia, disminución de la sensación de cansancio y aumento de la actividad motriz. Algunos estimulan las funciones cognitivas.

Los fármacos pertenecientes al segundo grupo (tabla 48.2) influyen en los patrones de pensamiento y en la percepción, distorsionando la cognición de una manera compleja.

Algunos de estos fármacos carecen de aplicación clínica y se utilizan únicamente con fines recreativos y, por tanto, se consideran drogas de abuso. Este aspecto también se aborda en los capítulos 49 y 58.

Para más detalles, véase Iversen et al. (2009).

ESTIMULANTES PSICOMOTORES

ANFETAMINAS

La **DL-anfetamina** (*speed* o *anfeta*), la **dextroanfetamina,** isómero dextrógiro activo de la anterior *(dexes),* y la **metanfetamina** (*cristal* o *hielo*) presentan propiedades químicas y farmacológicas muy parecidas (fig. 48.1). El **metilfenidato** y la **MDMA** (3,4-metilendioximetanfetamina, *éxtasis*) presentan también estructuras químicas análogas, pero se estudiarán aparte debido a que producen efectos neuroquímicos y de comportamiento diferentes.

Efectos farmacológicos

Las anfetaminas incrementan la acción de las monoaminas, fundamentalmente la dopamina y la noradrenalina, en las terminaciones nerviosas cerebrales (v. Green et al., 2003). Existen varios mecanismos que conducen a este efecto. Las anfetaminas actúan como sustratos de los transportadores de la membrana plasmática neuronal implicados en la recaptación de monoaminas (especialmente del DAT y del NET, aunque no del SERT; v. capítulos 14, 15 y 39); esto conlleva una inhibición competitiva y da lugar a una menor recaptación de dopamina y noradrenalina. Además, son capaces de penetrar en las terminaciones nerviosas por difusión o mediante los procesos normales de recaptación, en donde interaccionan con la bomba vesicular de monoaminas VMAT-2 e inhibiendo el transporte de dopamina y noradrenalina citoplasmáticas hacia las vesículas sinápticas. Las anfetaminas también se introducen en las vesículas de almacenamiento mediante la acción de VMAT-2 y desplazan a las monoaminas endógenas desde dichas vesículas hacia el citoplasma. Puesto que la monoaminooxidasa metaboliza las monoaminas citoplasmáticas en condiciones normales, los inhibidores de esta enzima (v. capítulo 47) potencian los efectos de las anfetaminas; además, las propias anfetaminas en concentraciones elevadas pueden inhibir la monoaminooxidasa. A continuación, estas monoaminas citoplasmáticas pueden ser transportadas al exterior de las terminaciones nerviosas mediante la actuación en sentido contrario de los transportadores DAT y NET de la membrana plasmática, proceso que se cree que se ve facilitado por la unión de las anfetaminas a estos transportadores. Como consecuencia de todos estos fenómenos, se produce un incremento de la concentración extracelular de dopamina y noradrenalina en las proximidades de la hendidura sináptica (v. capítulos 14 y 39).

La administración prolongada de anfetaminas a animales de experimentación provoca la degeneración de las terminaciones nerviosas que contienen monoaminas y, finalmente, la muerte celular. Este efecto se observa cuando se administran dosis tóxicas, y se debe probablemente a la acumulación de metabolitos reactivos en las terminaciones nerviosas. Mediante estudios de imagen se ha demostrado que la cantidad de DAT y receptores D_2 en el cerebro de individuos consumidores de anfetaminas se encuentra reducida. Sin embargo, no está claro si esto es una consecuencia de las lesiones nerviosas producidas por una exposición prolongada al fármaco o un trastorno subyacente que habría sido precisamente el causante en primera instancia de la utilización de estos fármacos.

Los efectos principales a nivel central de los fármacos pertenecientes a la familia de las anfetaminas son:

- Estimulación locomotriz.
- Euforia y agitación.
- Insomnio.
- Aumento de la sensación de vigor.
- Anorexia.
- Efectos psicológicos a largo plazo: síntomas de psicosis, ansiedad, depresión y anomalías cognitivas.

Además, las anfetaminas tienen propiedades simpaticomiméticas periféricas (capítulo 14), como el aumento de la presión arterial y la inhibición de la motilidad gastrointestinal.

En los seres humanos, las anfetaminas producen euforia; cuando se administran por vía intravenosa, es tan intensa que se suele describir como un «orgasmo». Los sujetos que la consumen adquieren sensación de confianza, hiperactividad y locuacidad, y se dice que aumenta también el impulso sexual. La fatiga mental y física se reduce, y tanto la anfetamina como los compuestos afines causan una anorexia significativa, aunque con la administración crónica este efecto se atenúa y la ingesta alimentaria vuelve a ser normal. En estudios realizados en ratas, los animales aprenden de inmediato a levantar una palanca para obtener su dosis de anfetamina, lo que demuestra el efecto de recompensa.

Entre los efectos adversos de las anfetaminas se encuentran sensaciones de ansiedad, irritabilidad y agitación. Las dosis más elevadas pueden inducir pánico y paranoia.

Los efectos locomotores y gratificantes de las anfetaminas se deben fundamentalmente a la liberación de dopamina, y no de noradrenalina, ya que estas respuestas desaparecen tras la destrucción del núcleo accumbens, que contiene dopamina (v. capítulo 39), o mediante la administración de antagonistas de los receptores D_2 (v. capítulo 46); estas mismas respuestas tampoco se producen en ratones manipulados genéticamente para que no produzcan DAT.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Tabla 48.1 Estimulantes del sistema nervioso central

Fármacos	Mecanismos de acción	Importancia clínica
Anfetamina y compuestos relacionados (p. ej., dexanfetamina, metanfetamina)	Liberación de catecolaminas Inhibición de la recaptación de catecolaminas	La dexanfetamina se utiliza para el tratamiento del TDAH en niños; apenas tiene ninguna otra utilidad clínica, salvo en escasas ocasiones como inhibidora del apetito y para tratar la narcolepsia Riesgo de dependencia, efectos simpaticomiméticos adversos e hipertensión pulmonar Su importancia básica radica en tratarse de drogas de abuso La para-metoximetanfetamina actúa de forma parecida
Metilfenidato	Inhibición de la recaptación de catecolaminas	Utilizado para el tratamiento del TDAH en niños
Modafinilo	No esclarecido todavía; es posible que inhiba la recaptación de dopamina	Puede ser útil para reducir la fatiga y estimular las funciones cognitivas
Cocaína	Inhibición de la recaptación de catecolaminas Anestésico local	Importante como droga de abuso Riesgo de lesiones fetales Utilizada ocasionalmente como anestésico nasofaríngeo y oftálmico (v. capítulo 43)
Mefedrona	Inhibición de la recaptación de dopamina y de 5-HT	Se considera droga de abuso en muchos países
Metilxantinas (p. ej., cafeína, teofilina)	Inhibición de la fosfodiesterasa Antagonista de los receptores A_2 de adenosina	Aplicaciones clínicas no relacionadas con su actividad estimulante La teofilina es útil por sus efectos sobre la musculatura cardíaca y bronquial (v. capítulos 21 y 28) La cafeína es un componente de refrescos y bebidas tónicas. También se encuentra disponible en forma de comprimidos

5-HT, 5-hidroxitriptamina; TDAH, trastorno de déficit de atención e hiperactividad.

Tabla 48.2 Fármacos psicotomiméticos

Fármacos	Mecanismos de acción	Importancia clínica
LSD	Agonista de los receptores 5-HT_{2A} (v. capítulos 15 y 39)	Sin aplicaciones clínicas Importante como droga de abuso
MDMA (éxtasis)	Libera 5-HT e inhibe su recaptación	Sin aplicaciones clínicas en la actualidad. Podría ser útil para el tratamiento de los trastornos de estrés postraumático Importante como droga de abuso
Mescalina	Desconocido Químicamente similar a la anfetamina	–
Psilocibina	Relacionada químicamente con la 5-HT; actúa sobre los receptores 5-HT_{2A}	–
Ketamina	Químicamente similar a la fenciclidina (PCP) y la metoxetamina Bloquea los canales iónicos asociados a receptores NMDA (v. capítulo 38)	Anestésico disociativo, efectos antidepresivos Importante como droga de abuso La PCP se utiliza como modelo de esquizofrenia
Δ^9-tetrahidrocannabinol	Activa los receptores CB_1 y CB_2 (v. capítulo 19)	Presenta propiedades analgésicas y antieméticas (v. capítulo 19) Principio activo del cannabis
Salvinorina A	Agonista de los receptores opioides κ	Sin utilidad clínica Droga de abuso

5-HT, 5-hidroxitriptamina; LSD, dietilamida del ácido lisérgico; MDMA, metilendioximetanfetamina.

Uso crónico, tolerancia y dependencia

El consumo repetido de anfetaminas a lo largo de unos cuantos días puede conducir a un estado de «psicosis anfetamínica» parecido a un ataque agudo de esquizofrenia (v. capítulo 46), con alucinaciones, paranoia y comportamiento agresivo. Al mismo tiempo, puede aparecer un comportamiento estereotipado repetitivo. La similitud de este estado con la esquizofrenia y la eficacia de los fármacos antipsicóticos para controlarlo respaldan la teoría dopaminérgica de la esquizofrenia (v. capítulo 46). Cuando se interrumpe la administración de esta sustancia después de varios días, suele producirse un período de sueño profundo y, al despertar, la persona se siente letárgica, deprimida, ansiosa (a veces incluso con ideas de suicidio) y hambrienta. Estos efectos posteriores podrían deberse al agotamiento de los depósitos normales de noradrenalina y dopamina, aunque no existen pruebas claras de ello.

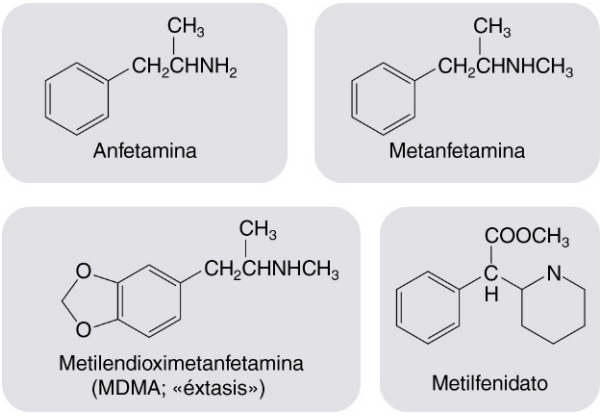


Fig. 48.1 Estructuras de fármacos de la familia de las anfetaminas.

El desarrollo de tolerancia es rápido en lo relativo a las propiedades euforizantes y anorexígenas de las anfetaminas, pero más lento en el caso del resto de sus efectos.

La dependencia de anfetaminas parece ser consecuencia del recuerdo insistente de la euforia. Al contrario que en el caso de los opioides, no dan lugar a un síndrome de abstinencia física bien definido. Se calcula que entre un 10 y un 15% de los consumidores evolucionan hacia una dependencia completa, con un aumento progresivo de las dosis al ir desarrollando tolerancia; más adelante pueden producirse «atracones» descontrolados en los que el individuo consume continuamente anfetaminas durante un día entero o aún más tiempo, y se ve sumido en un estado de intoxicación permanente. En estas situaciones se pueden llegar a consumir grandes cantidades de fármaco, lo que conlleva un elevado riesgo de toxicidad aguda, y el deseo del fármaco está por encima de cualquier otra cuestión.

Cuando se proporcionan a animales de experimentación cantidades ilimitadas de anfetamina, la consumen en cantidades tan elevadas que mueren a los pocos días debido a sus efectos cardiovasculares. Si, por el contrario, las cantidades que se les proporcionan son limitadas, desarrollan también un patrón de dependencia de tipo atracón.

Aspectos farmacocinéticos

Las anfetaminas se absorben rápidamente por vía gastrointestinal, pero para incrementar la intensidad de la sensación también se pueden esnifar o inyectar. La base libre de la metanfetamina en forma cristalina se puede quemar y fumar de forma parecida a como se hace con la cocaína en forma de *crack* (v. más adelante). Las anfetaminas atraviesan libremente la barrera hematoencefálica de forma más rápida que otras aminas simpaticomiméticas de acción indirecta, como la **efedrina** o la **tiramina** (capítulo 14), lo que podría explicar que sus efectos centrales sean más acusados que los de estos fármacos. Las anfetaminas se excretan principalmente en orina de forma inalterada, y la excreción es más rápida cuanto más ácida sea la orina (v. capítulo 9). La semivida plasmática de las anfetaminas oscila entre 5 y 30 h, dependiendo de la diuresis y del pH urinario (v. fig. 9.6).

METILFENIDATO

Al igual que las anfetaminas, el **metilfenidato** inhibe los transportadores NET y DAT de la membrana plasmática neuronal (y, de forma mucho menos intensa, el transportador de 5-HT, SERT). Sin embargo, al contrario que las anfetaminas, el metilfenidato no constituye un sustrato para estos transportadores, por lo que no penetra en las terminaciones nerviosas para facilitar la liberación de noradrenalina (NA) y dopamina (DA) (Heal et al., 2009). No obstante, produce un aumento intenso y prolongado en el tiempo de la concentración extracelular de NA y DA.

El metilfenidato es activo por vía oral, y se absorbe en el intestino y el colon, pero sufre un proceso metabólico antes de incorporarse a la circulación sistémica debido al cual solamente un ~20% del fármaco llega inalterado a la misma. Tras su administración oral, la absorción es lenta (concentración máxima transcurridas ~2 h), lo que puede limitar la intensidad de las respuestas de euforia ante el fármaco. Es metabolizado por la acción de la carboxilesterasa y presenta una vida media de ~2-4 h. Tiene utilidad terapéutica (v. cuadro clínico, a continuación).

Aplicaciones clínicas de los estimulantes del SNC

- Los estimulantes del SNC tienen poca utilidad clínica. Cuando su administración está indicada, suelen ser prescritos por especialistas.
- Trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH): **metilfenidato, atomoxetina** (v. capítulo 47). Los niños que no responden a estos fármacos pueden ser tratados con **dexanfetamina.**
- Narcolepsia: **modafinilo** para el exceso de somnolencia; **oxibato** para reducir la cataplexia (que puede ir asociada a la narcolepsia).
- Apnea del prematuro: son eficaces los *alcaloides derivados de la xantina* (administrados hospitalariamente y bajo la supervisión de un especialista); la **cafeína** es preferible a la **teofilina.**

MODAFINILO

El **modafinilo** es el metabolito primario del **adrafinilo**, un fármaco que se comenzó a utilizar para el tratamiento de la narcolepsia en la década de los ochenta. Desde 1994, el modafinilo se encuentra disponible como fármaco por derecho propio. Inhibe la recaptación de dopamina mediante su unión al DAT, pero con poca intensidad. Mediante estudios de imagen del cerebro humano se ha demostrado que el modafinilo bloquea el DAT e incrementa la concentración extracelular de dopamina en el putamen y los núcleos caudado y accumbens (Volkow et al., 2009). Produce también otros efectos, entre los que se encuentran la activación de los receptores adrenérgicos α_1, el aumento de la liberación de 5-HT, glutamato e histamina, y la inhibición de la liberación de GABA, así como el incremento del acoplamiento electrotónico entre neuronas. La medida en que cada uno de estos mecanismos contribuye a los efectos del modafinilo sobre el comportamiento no se sabe aún con certeza. Se ha sugerido que el modafinilo estimula las facultades cognitivas (v. más adelante), por lo que está ganando reputación como «fármaco relacionado con estilos de vida» (v. capítulo 58).

El modafinilo se absorbe bien por vía intestinal, se metaboliza en el hígado y presenta una semivida comprendida entre 10 y 14 h. Aunque se ha descrito que el modafinilo «mejora el humor», no hay suficientes datos que avalen que su administración oral tenga un efecto euforizante; no obstante, los comprimidos pueden ser triturados y esnifados para obtener un efecto más rápido. El modafinilo no es suficientemente soluble como para poder ser administrado por vía intravenosa.

APLICACIONES CLÍNICAS DE LOS ESTIMULANTES

Trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH)

La principal utilidad de las anfetaminas y el metilfenidato es el tratamiento del TDAH, una enfermedad común y diagnosticada cada vez con más frecuencia, que se estima que afecta hasta a un 9% de los niños, a los que su hiperactividad y su poca atención alteran su educación y desarrollo social. La eficacia del tratamiento farmacológico (p. ej., con

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

metilfenidato) ha podido ser confirmada mediante ensayos clínicos controlados, pero preocupa la posibilidad de que se produzcan efectos adversos a largo plazo, ya que puede ser necesario que el tratamiento se prolongue hasta más allá de la adolescencia. El tratamiento farmacológico debe formar parte de un programa que incluya también, si es posible, apoyo psicológico, y no debe iniciarse hasta que el diagnóstico haya sido confirmado por un especialista. Se cree que los síntomas del TDAH son debidos a anomalías de las vías de la noradrenalina y la dopamina en la corteza frontal y los ganglios basales, pero sigue sin haber acuerdo sobre la importancia relativa de cada monoamina y las regiones cerebrales concretas sobre las que actúan los fármacos que atenúan la sintomatología del TDAH.

Se han desarrollado formulaciones de anfetaminas y metilfenidato de liberación retardada para conseguir concentraciones más estables de estos fármacos, inferiores a las necesarias para inducir euforia. La D-anfetamina conjugada con lisina **(lisdexanfetamina)** es un profármaco inactivo que, tras su administración oral, es escindido enzimáticamente y da lugar a D-anfetamina; de esta manera se consigue retardar la aparición de los efectos y se reduce el peligro de utilización abusiva del fármaco.

▼Otros fármacos utilizados para tratar el TDAH son la **atomoxetina** (capítulo 47), un inhibidor de la recaptación de noradrenalina, y agonistas de los receptores adrenérgicos α_2, como la **clonidina** y la **guanfacina**. El uso pediátrico del modafinilo, un inhibidor de la recaptación de monoaminas, no está autorizado, pero este fármaco puede ser eficaz para el tratamiento del TDAH en adultos. La **melatonina** (capítulo 39) mejora las pautas de sueño de los pacientes con TDAH. Heal et al. (2009) han publicado una revisión sobre la farmacología de los agentes utilizados para el tratamiento del TDAH.

Narcolepsia

Se trata de un trastorno raro, pero que puede producir discapacidad a quien la padece, consistente en que el paciente se duerme súbitamente y de forma impredecible repetidas veces a lo largo del día, y después sufre insomnio nocturno. Muchas veces va acompañada de *cataplexia* (parálisis súbita y de extensión variable desencadenada generalmente por circunstancias emocionales, con adopción en algunas ocasiones de una postura «petrificada»). Las anfetaminas son útiles, pero no completamente eficaces. El modafinilo también sirve para reducir las necesidades de sueño. El **oxibato de sodio**, sal sódica del ácido γ-hidroxibutírico (denominado también GHB y utilizado con frecuencia como droga de abuso; v. capítulo 38), es un depresor del SNC cuyo uso paradójicamente está autorizado para la prevención de la cataplexia.

Supresión del apetito

Las anfetaminas y otros fármacos parecidos como la dexfenfluramina reducen el apetito, pero ya no se utilizan con este fin. No sirven para conseguir una pérdida de peso estable y presentan importantes efectos adversos cardiovasculares y en el SNC, entre los que destaca la hipertensión pulmonar, que puede llegar a ser suficientemente grave como para requerir un trasplante de pulmón y corazón.

COCAÍNA

La **cocaína** (v. Streatfield, 2002) se encuentra en las hojas de la coca, un arbusto sudamericano. Los nativos de este continente utilizan estas hojas por sus propiedades estimulantes, especialmente en las regiones montañosas, en que se consumen para reducir la fatiga que provoca trabajar a elevadas altitudes.

Antiguamente se rodeó a la cocaína de una aureola mística relacionada con su capacidad para insuflar nuevos ánimos al decaído espíritu humano, y Freud llevó a cabo numerosos experimentos con sus pacientes y familiares que condujeron a la publicación en 1884 de una monografía muy influyente en su época en que se proponía su utilización como psicoestimulante.[1] Köller, un oftalmólogo conocido de Freud, obtuvo una cierta cantidad de este fármaco y descubrió su acción como anestésico local (capítulo 43); sin embargo, no se ha encontrado ninguna utilidad clínica para los efectos psicoestimulantes de la cocaína. Por el contrario, son estos efectos los que han llevado a que la cocaína sea una de las drogas de abuso más utilizadas en los países occidentales. Sus mecanismos de acción y el tratamiento del abuso de cocaína se exponen en el capítulo 49.

Anfetaminas

- Sus efectos principales son:
  - Aumento de la actividad motriz.
  - Euforia y agitación.
  - Insomnio.
  - Anorexia.
  - Tras su administración prolongada, comportamiento estereotipado y psicótico.
- Los efectos se deben fundamentalmente a la liberación de catecolaminas, especialmente dopamina y adrenalina.
- El efecto estimulante persiste durante varias horas y va seguido de depresión y ansiedad.
- Se desarrolla rápidamente tolerancia a los efectos estimulantes, aunque los efectos simpaticomiméticos periféricos pueden ser persistentes.
- Las anfetaminas generan una fuerte dependencia psicológica.
- Tras su uso prolongado se puede producir psicosis anfetamínica, que se parece mucho a la esquizofrenia.
- Las anfetaminas pueden ser útiles para el tratamiento de la narcolepsia, así como (paradójicamente) para controlar a los niños hipercinéticos. Se han dejado de utilizar como anorexígenos.
- Su importancia radica principalmente en su utilización como drogas de abuso.

Efectos farmacológicos

La cocaína se une a los transportadores NET, DAT y SERT (v. capítulos 14, 15 y 39) y los inhibe, y produce, en consecuencia, un acusado efecto estimulante psicomotor y potencia los efectos periféricos de la actividad nerviosa simpática.

En los seres humanos, la cocaína produce euforia, verborrea, aumento de la actividad motora e intensificación de las sensaciones placenteras. Los consumidores se sienten alerta, con mayor energía y fuerza física, y consideran que tienen potenciadas sus capacidades mentales. Estos efectos son parecidos a los de las anfetaminas, si bien la cocaína tiene menor tendencia a producir conductas estereotipadas, delirios, alucinaciones y paranoia que estas últimas. Mediante datos obtenidos en experimentos con ratones genéticamente manipulados se ha demostrado que los efectos euforizantes de la cocaína se deben a la inhibición de la recaptación de dopamina y de 5-HT. La administración de dosis excesivas puede producir temblores y convulsiones, e incluso depresión respiratoria y vasomotora. Las acciones simpaticomiméticas periféricas se manifiestan con taquicardia, vasoconstricción e hipertensión arterial. La temperatura corporal aumenta debido a la mayor actividad motora y la disminución de la pérdida de calor.

Los animales de experimentación aprenden rápidamente a accionar una palanca para obtener cocaína y, si el suministro

[1]Entre 1860 y 1870, un farmacéutico corso llamado Mariani desarrolló unas bebidas refrescantes que contenían cocaína, denominadas Vin Mariani y Thé Mariani, y que obtuvieron un gran éxito comercial debido a sus propiedades tónicas. Pronto aparecieron imitadores, y el Thé Mariani se convirtió en el antecesor de Coca-Cola. En 1903 se suprimió el contenido de cocaína de Coca-Cola debido a la creciente evidencia de sus propiedades adictivas y su asociación con la delincuencia (v. una amena exposición sobre este tema en Courtwright, 2001).

no se limita, la consumen hasta alcanzar dosis tóxicas. En los ratones transgénicos que carecen del receptor D_2, el incremento de la actividad locomotora se reduce, pero sorprendentemente la autoadministración de cocaína es mayor, al contrario de lo que ocurre con el etanol o la morfina (v. De Mei et al., 2009).

Uso crónico, dependencia y tolerancia

No cabe duda alguna de que la cocaína induce una fuerte dependencia psicológica (v. capítulo 49), pero no está tan claro si su utilización continuada produce tolerancia y dependencia física. Aunque algunos individuos pueden ir aumentando la cantidad de droga consumida, es posible que esto refleje simplemente el deseo de un efecto más intenso, y no el desarrollo de tolerancia. En animales de experimentación se observa sensibilización (el fenómeno contrario a la tolerancia), pero no se sabe si esta observación puede tener importancia en el caso de los seres humanos. Al igual que las anfetaminas, la cocaína no genera un síndrome de abstinencia bien definido, pero, después del efecto estimulante inicial, pueden aparecer depresión, disforia y fatiga. La cocaína causa dependencia psicológica y da lugar a episodios en que los consumidores anhelan los efectos euforizantes y estimulantes de la droga. En el capítulo 49 se describen los mecanismos a los que se deben estos estados de ansiedad y las posibilidades terapéuticas de que se dispone para controlarlos. El patrón de dependencia, que evoluciona desde un uso ocasional a un gradual aumento de las dosis hasta llegar a un consumo masivo y compulsivo, es similar al de las anfetaminas.

Aspectos farmacocinéticos

La cocaína se absorbe rápidamente por diversas vías. Durante muchos años, la droga se obtenía en el mercado ilegal en forma de clorhidrato, que se podía administrar por vía intravenosa o por inhalación nasal. La vía intravenosa produce una euforia intensa e inmediata, mientras que la inhalación nasal da lugar a una sensación menos espectacular y tiende también a provocar atrofia y necrosis de la mucosa y el tabique nasales.

La utilización de cocaína aumentó espectacularmente cuando se introdujo la droga en el mercado ilegal en forma de base libre *(crack)*. Cuando se calienta una disolución acuosa de clorhidrato de cocaína en presencia de bicarbonato de sodio, se producen cocaína en forma de base libre, agua, CO_2 y NaCl. La cocaína en forma de base libre es insoluble en agua, por lo que precipita y puede ser separada posteriormente en forma de «rocas» de *crack*. La cocaína en forma de base libre se vaporiza a alrededor de 90 °C, una temperatura muy inferior al punto de fusión del clorhidrato de cocaína (190 °C), que más que vaporizarse lo que hace es quemarse. Por ello, el *crack* puede ser fumado, y la base eléctricamente neutra se absorbe rápidamente a través de la extensa superficie alveolar y da lugar a un efecto sobre el SNC de mayor intensidad que el obtenido al esnifar la cocaína. De hecho, el efecto es casi tan rápido como el que se produce mediante la administración intravenosa. Las consecuencias sociales, económicas e incluso políticas de este pequeño cambio de formulación han sido colosales.

La duración del efecto estimulante es de alrededor de 30 min, mucho más corta que la de las anfetaminas. Se metaboliza rápidamente en el hígado.

Un metabolito de la cocaína que se deposita en el pelo sirve para comprobar las pautas de consumo de cocaína mediante el análisis de su concentración a lo largo del tallo piloso, una técnica que ha puesto de manifiesto que el consumo de esta droga es mucho más frecuente que el que los individuos a los que se entrevista reconocen. El análisis del pelo del recién nacido permite calcular también la exposición intrauterina a la sustancia.

La cocaína se sigue utilizando ocasionalmente de forma tópica como anestésico local, principalmente en oftalmología y en cirugía menor de las vías nasales y de la faringe, en donde sus propiedades vasoconstrictoras a nivel local suponen una ventaja, pero carece de cualquier otra utilidad clínica.

Efectos adversos

Los consumidores habituales de cocaína suelen padecer efectos tóxicos. Los principales peligros de tipo agudo son complicaciones cardiovasculares graves (arritmias cardíacas, disección aórtica e infartos o hemorragias cerebrales o miocárdicos). Las lesiones progresivas del miocardio pueden llevar a insuficiencia cardíaca, incluso en ausencia de antecedentes de efectos cardíacos agudos.

La cocaína puede interferir de forma grave en el desarrollo cerebral fetal (v. Volpe, 1992). Los fetos expuestos a esta droga durante el embarazo muestran una reducción significativa del tamaño del encéfalo y una mayor incidencia de malformaciones neurológicas y de las extremidades. La incidencia de lesiones encefálicas isquémicas y hemorrágicas y de muerte súbita del neonato también es mayor en los niños expuestos a la droga. La interpretación de los datos es difícil, pues muchas consumidoras de cocaína toman también otras drogas ilegales que pueden afectar al desarrollo fetal, aunque lo más probable es que la cocaína sea sumamente perjudicial.

La dependencia es el principal efecto psicológico adverso del consumo de anfetaminas y de cocaína, y puede tener efectos muy profundos sobre la calidad de vida (capítulo 49).

Cocaína

- La **cocaína** inhibe la recaptación de catecolaminas (especialmente de dopamina) por parte de las terminaciones nerviosas.
- Los efectos de la cocaína sobre el comportamiento son muy parecidos a los de las anfetaminas, aunque los efectos psicotomiméticos son menos frecuentes. La duración del efecto es más corta.
- La utilización de **cocaína** durante el embarazo altera el desarrollo fetal y puede dar lugar a malformaciones.
- La **cocaína** produce una fuerte dependencia psicológica.

METILXANTINAS

Varias bebidas, en especial el té, el café y el cacao, contienen metilxantinas, a las que deben sus ligeros efectos estimulantes centrales. Los compuestos más importantes de este tipo son la **cafeína** y la **teofilina**. Los frutos de la cola también contienen cafeína, que, por tanto, también se encuentra presente en los refrescos con sabor a cola. De todas maneras, las dos fuentes más importantes de la misma son, con mucho, el café y el té, que representan el 90% de la cafeína que se consume en el mundo. Una taza de café instantáneo o de té bien cargado contiene entre 50 y 70 mg de cafeína, mientras que el café preparado mediante filtración contiene aproximadamente el doble. El consumo medio diario de cafeína entre los adultos de los países en los que existe la costumbre de beber té o café es de alrededor de 200 mg. Se pueden consultar más detalles acerca de la farmacología y la toxicología de la cafeína en Fredholm et al. (1999).

Efectos farmacológicos

Las metilxantinas presentan las siguientes propiedades farmacológicas:

- Estimulación del SNC.
- Diuresis (v. capítulo 29).
- Estimulación del músculo cardíaco (v. capítulo 21).
- Relajación de la musculatura lisa, especialmente bronquial (v. capítulo 28).

Estos dos últimos efectos son parecidos a los de los estimulantes de los receptores adrenérgicos β (v. capítulos 14, 21 y 28). Se cree que esto se debe a que las metilxantinas (especialmente la **teofilina**) inhiben la fosfodiesterasa, de la que depende el metabolismo intracelular del AMPc (capítulo 3). De esa forma aumentan la concentración intracelular de AMPc y dan lugar a efectos similares

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

a los de los mediadores estimulantes de la adenilato ciclasa. Las metilxantinas son también antagonistas de muchos de los efectos de la adenosina, al actuar tanto sobre los receptores A_1 como los A_2 (v. capítulo 16). Los ratones manipulados genéticamente que carecen de receptores A_2 funcionales son anormalmente activos y agresivos, y no muestran aumento de la actividad motora en respuesta a la cafeína, lo que sugiere que el antagonismo en los receptores A_2 es la causa, al menos en parte, de sus propiedades estimulantes del SNC. La cafeína sensibiliza también los receptores de rianodina (v. capítulo 4), pero esto ocurre solamente con concentraciones más elevadas (>10 mmol/l) que las que se obtienen con la ingesta habitual de cafeína. Tras la ingestión de dos o tres tazas de café cargado, la concentración de cafeína que se alcanza en el plasma y en el cerebro (alrededor de 100 μmol/l) es suficiente para producir un bloqueo significativo de los receptores de adenosina y un pequeño grado de inhibición de la fosfodiesterasa. El efecto diurético se debe probablemente a la vasodilatación de las arteriolas glomerulares aferentes, que provoca un aumento de la velocidad de filtración glomerular.

Los efectos estimulantes de la cafeína y la teofilina sobre el SNC son muy parecidos. Los seres humanos experimentan una disminución de la sensación de fatiga, con mejoría de la concentración y de la agudeza mental. Este hecho se ha confirmado mediante estudios objetivos, en los que se ha demostrado que la cafeína reduce el tiempo de reacción e incrementa la velocidad con que se realizan cálculos sencillos (aunque sin mejorar su exactitud). También mejora la ejecución de actividades motoras como la mecanografía o la conducción en simuladores, especialmente en individuos fatigados. Las tareas mentales, como el aprendizaje de sílabas o las pruebas de asociación, se ven facilitadas mediante la administración de dosis moderadas (hasta 200 mg de cafeína o un par de tazas de café), pero dosis mayores las dificultan. El insomnio es frecuente. En comparación con las anfetaminas, las metilxantinas producen menos estimulación motora y no causan euforia, conductas estereotipadas ni estados psicóticos, mientras que sus efectos sobre el cansancio y la función mental son similares.

Su consumo conlleva un cierto grado de tolerancia y hábito, mucho menor que el de las anfetaminas, y los síntomas de abstinencia son de carácter leve. La cafeína no provoca autoadministración en los animales y no puede clasificarse como una droga que genere dependencia.

Aplicaciones clínicas y efectos adversos

La utilidad clínica de la cafeína es muy limitada. Se asocia al ácido acetilsalicílico en algunas formulaciones para el tratamiento de cefaleas y otros dolores, y a la ergotamina en algunos preparados contra la migraña, en ambos casos con objeto de incrementar de forma agradable el estado alerta. Las metilxantinas son estimulantes respiratorios eficaces para el tratamiento de la apnea del prematuro (un trastorno del desarrollo debido a la inmadurez de los centros de control respiratorio); debido a su mayor semivida y seguridad, para esta indicación es preferible utilizar cafeína en lugar de teofilina. La teofilina (en forma de **aminofilina**) se utiliza principalmente como broncodilatador en el tratamiento de episodios graves de asma (v. capítulo 28). En pruebas llevadas a cabo *in vitro* se ha comprobado que posee propiedades mutágenas, y que en altas dosis actúa como agente teratógeno en animales de experimentación. Sin embargo, los estudios epidemiológicos llevados a cabo no han puesto de manifiesto efectos carcinógenos o teratógenos debidos al consumo de té o de café en seres humanos.

CATINONAS

La **catinona** y la **catina** son principios activos presentes en las hojas de qat (o khat). Masticar las hojas de este arbusto es una práctica habitual en determinadas regiones de África, como Etiopía y Somalia, que se está extendiendo a los países occidentales a través de las poblaciones inmigrantes.

Metilxantinas

- La **cafeína** y la **teofilina** producen estimulación psicomotora.
- El consumo medio de **cafeína** en forma de bebidas es de alrededor de 200 mg/día.
- Los efectos psicológicos principales son la disminución de la fatiga y la mejora de la agudeza mental, sin que se produzca euforia. Ni siquiera cuando se administran en altas dosis originan comportamiento estereotipado ni efectos psicotomiméticos.
- Las metilxantinas actúan principalmente como antagonistas en los receptores purinérgicos A_2, y en parte inhibiendo la fosfodiesterasa, por lo que sus efectos son muy parecidos a los de los agonistas de los receptores adrenérgicos β.
- Sus acciones periféricas principales se ejercen en el corazón, el músculo liso y los riñones.
- La **teofilina** se utiliza clínicamente como broncodilatador; la **cafeína** se utiliza como estimulante respiratorio en casos de apnea del prematuro y como aditivo en muchas bebidas y analgésicos dispensables sin receta.

Recientemente se han empezado a distribuir algunos derivados de la catinona con fines recreativos, que producen sensaciones de buen humor y de mejora de habilidades mentales. La **mefedrona** eleva las concentraciones extracelulares de dopamina y de 5-HT, probablemente mediante la inhibición de su recaptación y la estimulación de su liberación. Otros fármacos con efectos parecidos son la **metedrona** y la **metilona.** Se ha sugerido que los efectos de esta última son parecidos a los de la MDMA.

OTROS ESTIMULANTES

La **bencilpiperacina**, otro fármaco ilegal utilizado con fines recreativos, produce estimulación y euforia de forma parecida a la de las anfetaminas. Posee numerosos efectos farmacológicos, inhibiendo la recaptación de 5-HT y, con menor potencia, la de dopamina y noradrenalina. Actúa además como antagonista de los receptores adrenérgicos α_2 y como agonista 5-HT_{2A}.

La **arecolina**, un agonista colinérgico que se obtiene de la nuez de betel, es un estimulante moderado que mejora el aprendizaje y la memoria. Es muy utilizado en India, Tailandia, Indonesia y otros países asiáticos.

FÁRMACOS ESTIMULANTES DE LOS PROCESOS COGNITIVOS

Los fármacos que estimulan los procesos cognitivos se caracterizan por:

- Reducir la fatiga (estimulantes), lo que permite a sus usuarios mantenerse activos durante períodos de tiempo más prolongados (p. ej., llevar a cabo tareas complejas, prepararse para exámenes o superar las diferencias horarias tras viajes de largo recorrido en avión).
- Aumentar la motivación y la concentración.
- Modificar los procesos de memorización (es decir, mejorar la memoria).

En este sentido es importante diferenciar los fármacos que mejoran la capacidad del individuo exclusivamente cuando este se encuentra fatigado de aquellos capaces de incrementar la capacidad cognitiva incluso cuando dicha fatiga no existe.

Los fármacos estimulantes de la cognición son útiles terapéuticamente para el tratamiento de trastornos en que se ven afectados los procesos cognitivos, como la enfermedad de Alzheimer (capítulo 40), la esquizofrenia (capítulo 46), la depresión (capítulo 47) y la adicción a drogas (capítulo 49),

e incluso para incrementar la «inteligencia» de las personas (aunque esta última indicación no está exenta de polémica).

Los fármacos más utilizados son la cafeína, las anfetaminas, el metilfenidato, el modafinilo, la arecolina y el **piracetam**, y muchas veces se utilizan sin asesoramiento médico. Aunque su eficacia suele ser pregonada por aquellos que los consumen, así como por los medios de comunicación, los datos científicos relativos a su efectividad real son ambiguos y poco concluyentes (Repantis et al., 2010; Smith y Farah, 2011).

Hay muchos estudios que indican que las anfetaminas mejoran el funcionamiento mental de individuos fatigados. Esta mejoría es más notable a la hora de llevar a cabo tareas sencillas y tediosas que cuando estas tareas acarrean una mayor dificultad de ejecución. Se cree que las anfetaminas incrementan la capacidad de concentración y de autocontrol. Además de reducir la fatiga, el metilfenidato presenta un efecto positivo sobre la consolidación memorística a largo plazo. El modafinilo aumenta el grado de atención en individuos no fatigados, y ayuda a individuos privados de sueño a mantenerse despiertos, mejorando además su memoria y su capacidad de realizar tareas.

Las anfetaminas y el modafinilo se han utilizado para mejorar el rendimiento de soldados, pilotos militares y otras personas que deben mantenerse alerta en condiciones de fatiga extrema. También se han utilizado mucho para aumentar la concentración de estudiantes durante la preparación y realización de exámenes, pero se cree que las ventajas que proporciona la disminución de la fatiga quedan contrarrestadas algunas veces por los errores cometidos debidos al exceso de confianza y por la dificultad para manejar cantidades grandes de información.[2]

El **piracetam** es un modulador alostérico positivo de los receptores de AMPA que incrementa la memoria en individuos no fatigados; también existen datos clínicos aislados que indican que puede mejorar la facilidad de lectura en niños disléxicos.

Hay otros fármacos a los que se han atribuido propiedades estimulantes de los procesos cognitivos, pero sin que existan aún pruebas concluyentes de su eficacia. En la actualidad se investigan activamente muchas nuevas posibles dianas terapéuticas. En este sentido, y al igual que ocurre con otros trastornos del SNC, se ha especulado mucho sobre la importancia del glutamato y sus receptores, pero todavía no disponemos de fármacos eficaces que actúen sobre el sistema glutaminérgico (v., p. ej., Collingridge et al., 2013; Harms et al., 2013).

FÁRMACOS PSICOTOMIMÉTICOS

Los fármacos psicotomiméticos (también denominados *drogas psicodélicas* o *alucinógenos*) afectan al pensamiento, a las percepciones y al estado de ánimo, sin producir estimulación ni depresión psicomotora detectable (v. Nichols, 2004). En lugar de ser solamente agudizados o atenuados, los pensamientos y las percepciones tienden a distorsionarse y a asemejarse a sueños, por lo que el cambio del estado de ánimo es más complejo que una simple desviación hacia la euforia o la depresión. Es destacable el hecho de que los fármacos psicotomiméticos no causan dependencia, pese a que sus efectos psicológicos se solapan con los de los estimulantes potentes como la cocaína o las anfetaminas, que sí que son muy adictivos.

Entre los fármacos psicotomiméticos se encuentran:

- Fármacos que actúan sobre los receptores y transportadores de 5-hidroxitriptamina (5-HT). Entre ellos se encuentran la **dietilamida del ácido lisérgico (LSD)**, la **psilocibina** y la **mescalina,** todos ellos agonistas de los receptores 5-HT_2 (v. capítulos 15 y 39), así como la **MDMA** (éxtasis), que inhibe la recaptación de 5-HT. La MDMA también actúa sobre otros receptores y transportadores y, además de poseer efectos psicotomiméticos, comparte potentes propiedades psicoestimulantes con las anfetaminas.
- La **ketamina** y la **fenciclidina**, antagonistas de los receptores de glutamato de tipo NMDA.
- El **Δ^9-tetrahidrocannabinol** (THC; capítulo 19), principio activo del cannabis, que produce un conjunto de efectos psicotomiméticos y depresores parecidos a los de la LSD, si bien menos intensos.
- La **salvinorina A**, un agonista de los receptores opioides de tipo κ (capítulo 42).

LSD, PSILOCIBINA Y MESCALINA

La LSD es un fármaco psicotomimético de excepcional potencia que produce efectos muy acusados en los seres humanos con dosis inferiores a 1 μg/kg. Se trata de un derivado químico del ácido lisérgico presente en el cornezuelo, un hongo parásito de los cereales (v. capítulo 15).

▼ La LSD fue sintetizada por primera vez por Hoffman en 1943. Hoffman ingirió deliberadamente unos 250 μg de LSD (hoy en día se sabe que la dosis umbral es de alrededor de 20 μg) y describió así la experiencia 30 años después: «Las caras de las personas que me rodeaban parecían máscaras grotescamente coloreadas... acusada inquietud motriz, alternando con parálisis... sensación de pesadez en la cabeza, las extremidades y todo el cuerpo, como si estuviera relleno de plomo... reconocimiento claro de mi estado, observando en algunos momentos, como si fuese otra persona, mis gritos enloquecidos». Estos efectos se prolongaron durante varias horas, tras las cuales Hoffman se durmió, «despertando a la mañana siguiente en perfecto estado». Aparte de estos espectaculares efectos psicológicos, la LSD carece prácticamente de efectos fisiológicos.

La mescalina, que procede de un cacto mexicano y cuyos efectos alucinógenos se conocen desde hace cientos de años, fue popularizada por Aldous Huxley en su ensayo *Las puertas de la percepción.* Está relacionada químicamente con las anfetaminas.

La psilocibina se obtiene a partir de hongos («hongos mágicos»). Sus efectos son parecidos a los que produce la LSD.

Efectos farmacológicos

Estos fármacos ejercen sus principales efectos sobre la función mental, sobre todo sobre la percepción, distorsionando las visiones y sonidos y dotándolos de un aura fantástica. También se producen alucinaciones (visuales, auditivas, táctiles y olfativas), y los sentidos pueden llegar a confundirse entre sí de tal manera que un sonido puede llegar a ser percibido visualmente. Los procesos de pensamiento tienden a hacerse ilógicos e inconexos, pero el individuo siempre es consciente de que todas estas alteraciones son de origen farmacológico y la experiencia suele ser de naturaleza hilarante. En algunas ocasiones, sobre todo si el individuo presenta ansiedad previa, la LSD puede producir un síndrome muy desagradable («mal viaje»), en el que las alucinaciones se tornan amenazantes y pueden aparecer delirios paranoides. Se han descrito vivencias retrospectivas *(flashbacks)* de las alucinaciones semanas o meses después del consumo de LSD.

La LSD actúa sobre varios subtipos de receptores de 5-HT (v. capítulos 15 y 39); se cree que sus efectos psicotomiméticos se deben principalmente a sus propiedades agonistas sobre los receptores 5-HT_{2A} (v. Nichols, 2004). Inhibe las descargas de las neuronas 5-HT en los núcleos del rafe (v. capítulo 39), al parecer debido a su efecto agonista sobre los autorreceptores inhibitorios de dichas células. No se conoce con certeza cómo está relacionado este hecho con sus propiedades psicotomiméticas. La psilocibina se desfosforila para transformarse en psilocina, que tiene actividad agonista sobre diversos receptores de 5-HT, incluido el 5-HT_{2A}. El mecanismo de acción de la mescalina está peor definido. Existen estudios contradictorios sobre su actividad en los receptores 5-HT_{2A}. También se ha indicado que actúa como inhibidor del transporte de monoaminas.

[2]Se dice que en una ocasión un estudiante de medicina que había consumido grandes cantidades de dextroanfetamina abandonó el aula convencido de haber realizado un buen examen, cuando en realidad lo único que había hecho durante las 3 h que había permanecido en la misma había sido escribir su nombre infinidad de veces (un buen ejemplo de comportamiento estereotipado inducido por el consumo de anfetaminas).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Los efectos principales de los fármacos psicotomiméticos son de naturaleza subjetiva, por lo que no es sorprendente que no se hayan desarrollado pruebas en animales que permitan prever con fiabilidad la actividad de estas sustancias en el ser humano.[3]

Dependencia y efectos adversos

Los animales de experimentación no suelen administrarse a sí mismos fármacos psicotomiméticos. De hecho, y al contrario de lo que sucede con la mayoría de las drogas de abuso consumidas por los seres humanos, sus propiedades en las pruebas de comportamiento son de aversión, más que de refuerzo. La tolerancia aparece rápidamente, pero ni los seres humanos ni los animales de experimentación desarrollan síndrome de abstinencia física.

MDMA (ÉXTASIS)

La MDMA (3,4-metilendioximetanfetamina) es muy utilizada como «droga de relación», debido a la euforia, desinhibición y efectos energizantes que produce. Es un fármaco estimulante que posee también propiedades alucinógenas ligeras. Los usuarios perciben sentimientos de empatía y proximidad emocional con otras personas, por lo que se han acuñado los términos «empatógeno» y «entactógeno» para describir los efectos de la MDMA y otros fármacos relacionados. Existe un debate acerca de la posible utilidad de la MDMA, asociada a psicoterapia, para el tratamiento del trastorno de estrés postraumático.

Efectos farmacológicos

Aunque se trata de un derivado de las anfetaminas (v. fig. 48.1), la MDMA afecta al metabolismo de las monoaminas de forma diferente. Inhibe los transportadores de monoaminas, especialmente el transportador de 5-HT, y promueve la liberación de 5-HT, por lo que el efecto final es un importante aumento de la concentración de 5-HT libre en determinadas regiones cerebrales, seguido de un agotamiento de este neurotransmisor. La dopamina y la noradrenalina también se ven afectadas de forma parecida. De forma simplificada, los efectos sobre la función de la 5-HT condicionan los efectos psicotomiméticos, al tiempo que los cambios en la dopamina y la noradrenalina determinan la euforia inicial y la disforia por un efecto rebote posterior. Aunque no es adictiva, la MDMA acarrea riesgos importantes, tanto a corto como a largo plazo.

Pueden producirse casos de enfermedad y muerte súbitas incluso tras dosis bajas de MDMA. Esta puede deberse a varios factores:

- Hipertermia aguda (fig. 48.2), que induce lesiones en el músculo esquelético y la consiguiente insuficiencia renal. Aún no se conoce con precisión cómo se origina este efecto en humanos. Puede estar ocasionado por una acción en el SNC mediada por la activación de receptores de 5-HT o de dopamina. Asimismo, es posible que refleje una acción de la MDMA sobre la función mitocondrial. Se exacerba por el baile continuado y frenético y por la elevada temperatura ambiente, y determinados individuos son especialmente propensos a padecer este proceso.
- Exceso de ingesta y retención de agua. Los consumidores de MDMA pueden ingerir grandes cantidades de agua como consecuencia de la elevada actividad física y la sensación de calor. Además, la MDMA provoca secreción inadecuada de hormona antidiurética (v. capítulo 33). Esto puede dar lugar a hiperhidratación e hiponatremia («intoxicación por agua»). Entre los síntomas se encuentran los mareos y la desorientación, que conducen al desmayo y al coma.
- Insuficiencia cardíaca en individuos con trastornos cardíacos no diagnosticados.

Los efectos tardíos que aparecen tras el consumo de MDMA persisten durante varios días, y consisten en depresión, ansiedad, irritabilidad y aumento de la agresividad («tristeza de mitad de semana»). Existen también datos que sugieren un deterioro a largo plazo de la memoria y las facultades cognitivas en consumidores de grandes cantidades. En estudios llevados a cabo en animales de experimentación, se ha observado que la MDMA provoca la degeneración de neuronas 5-HT y dopaminérgicas, pero no se sabe si esto ocurre también en los seres humanos (v. Green et al., 2012).

Las pastillas y polvo de «éxtasis» ilegal son muchas veces adulteradas parcial o totalmente con ***para*-metoxianfetamina**, que produce efectos parecidos sobre el comportamiento, pero puede resultar más peligrosa para el consumidor. Otros fármacos similares son la **4-bromo-2,5-dimetoxifeniletilamina** (2CB) y la **4-metiltioanfetamina** (4-MTA).

KETAMINA Y FENCICLIDINA

La **ketamina** («Especial K») es un anestésico disociativo (capítulo 41) que en la actualidad se utiliza también como droga con fines recreativos (v. Morgan y Curran, 2012). Un análogo de la misma, la **fenciclidina** (PCP; «polvo de ángel»), fue un alucinógeno popular en la década de los setenta, pero en la actualidad se utiliza poco. Estos fármacos producen sensación de euforia. Con dosis altas pueden provocar alucinaciones y sensación de distanciamiento, desorientación y aturdimiento. Se han descrito episodios de psicosis causados por PCP, y este fármaco se utiliza en animales de experimentación para crear un modelo de esquizofrenia (v. capítulo 46 y Morris et al., 2005).

Efectos farmacológicos

El principal efecto farmacológico de estas sustancias es el bloqueo de los canales iónicos asociados a receptores NMDA (v. capítulo 38). Antiguamente se pensó erróneamente que «actuaban sobre los receptores de opioides σ». La **metoxetamina**, un derivado químico de la ketamina, es un antagonista de los receptores NMDA, así como un inhibidor de la recaptación de 5-HT, lo que puede contribuir a sus efectos sobre el SNC.

Efectos adversos

La utilización continuada de ketamina genera tolerancia, lo que hace precisas dosis mayores para conseguir un mismo efecto. La utilización continuada se ha asociado a efectos tóxicos graves

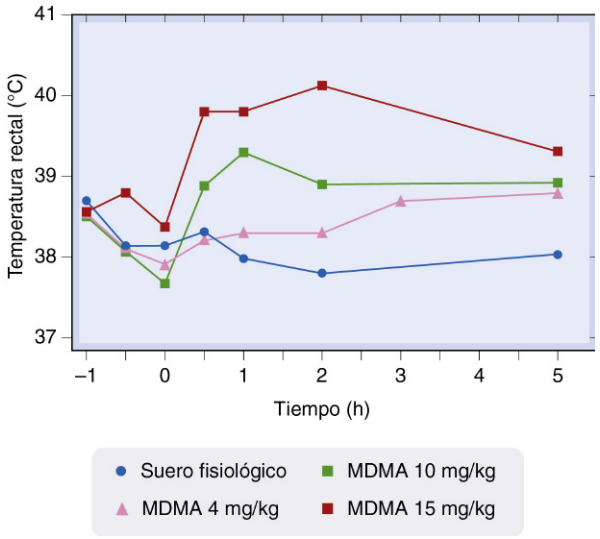


Fig. 48.2 Una inyección única de MDMA en ratas provoca un incremento de la temperatura corporal proporcional a la dosis administrada. Fármaco administrado en el tiempo 0. *(Reproducido con autorización de Green et al., 2004.)*

[3]Una de las propuestas más curiosas consiste en la utilización de arañas, que, tras ser tratadas con LSD, elaboran telarañas asimétricas y caóticas. Busque en la red «*spiders LSD*» para obtener imágenes sobre esta cuestión.

y persistentes, como dolor abdominal, cistitis ulcerosa (con intenso dolor de la vejiga urinaria), lesiones hepáticas y trastornos cognitivos (Morgan y Curran, 2012). La combinación de ketamina con sustancias depresoras, como el **alcohol**, los **barbitúricos** o la **heroína**, puede dar lugar a peligrosas sobredosis.

OTROS FÁRMACOS PSICOTOMIMÉTICOS

La salvinorina A es un agente alucinógeno contenido en la salvia americana *(Salvia divinorum)*, una planta de la familia de la menta. Fue utilizada originariamente por los mazatecos mexicanos; en estos últimos años su uso se ha extendido y ha pasado a ser denominada *éxtasis herbáceo*. Es un agonista de los receptores opioides κ (v. capítulo 42).[4] Con altas dosis puede producir delirios.

La **DMT** (dimetiltriptamina), la **DPT** (dipropiltriptamina) y la **DOM** (2,5-dimetoxi-4-metilanfetamina) son fármacos alucinógenos sintéticos que producen efectos parecidos a los de la LSD.

Los antagonistas de los receptores muscarínicos (v. capítulos 13 y 39) **hioscina, hiosciamina** y **atropina** se encuentran presentes en varias plantas, como el beleño y la mandrágora. Su consumo produce alucinaciones, somnolencia y desorientación.

La **ibogaína** se encuentra en la corteza de la raíz de los arbustos iboga que crecen en África, América del Sur y Australia. Con altas dosis tiene efectos alucinógenos. Quienes la han consumido refieren haber experimentado una disminución del deseo de tomar otras drogas, como la cocaína o la heroína, lo que ha hecho que este compuesto esté siendo investigado como un potencial tratamiento de estas adicciones (v. capítulo 49).

[4]En ensayos clínicos en fase I sobre agonistas sintéticos de los receptores de opioides κ como analgésicos potenciales, se ha observado que estos fármacos producen una sensación de disforia. Es posible que los voluntarios «normales» que participaron en estos ensayos se encontrasen alterados por las alucinaciones que probablemente experimentaron. Por tanto, es interesante que en la actualidad un agonista κ natural se haya convertido en una droga utilizada con fines recreativos.

Fármacos psicotomiméticos

- Los principales tipos son:
  - **Dietilamida del ácido lisérgico (LSD), psilocibina** y **mescalina.**
  - **Metilendioximetanfetamina** (**MDMA**, «éxtasis»)
  - **Ketamina** y **fenciclidina.**
- Sus efectos más importantes son la distorsión sensorial y las experiencias alucinatorias.
- La **LSD** es extraordinariamente potente y produce una disociación y un trastorno mental de larga duración, en algunas ocasiones acompañados de alucinaciones desagradables y delirios, que pueden conducir a la realización de actos violentos. Los episodios alucinatorios pueden presentar recurrencias pasado algún tiempo.
- La **LSD** y la **fenciclidina** desencadenan ataques esquizofrénicos en individuos propensos, y la **LSD** puede provocar cambios psicopatológicos de larga duración.
- Parece que la **LSD** actúa como agonista de los receptores 5-HT_{2A}.
- La **MDMA** es un análogo de las anfetaminas que posee potentes propiedades psicoestimulantes, así como ligeros efectos psicotomiméticos.
- La **MDMA** puede ocasionar una reacción hipertérmica aguda, así como hiperhidratación e hiponatremia, que en algunas ocasiones pueden resultar fatales.
- Los fármacos psicotomiméticos no causan dependencia física y en los modelos animales tienden a provocar más aversión que refuerzo.
- La **ketamina** y la **fenciclidina** actúan bloqueando los canales regulados por receptores NMDA de glutamato.

BIBLIOGRAFÍA Y LECTURAS RECOMENDADAS

Bibliografía general

Courtwright, D.T., 2001. Forces of Habit: Drugs and the Making of the Modern World. Harvard University Press, Cambridge. (*A lively historical account of habit-forming drugs*)

Iversen, L.L., Iversen, S.D., Bloom, F.E., Roth, R.H., 2009. Introduction to Neuropsychopharmacology. Oxford University Press, New York. (*Clear and well-written textbook giving more detailed information on many topics covered in this chapter*)

Psicoestimulantes

Collingridge, G.L., Volianskis, A., Bannister, N., France, G., Hanna, L., et al., 2013. The NMDA receptor as a target for cognitive enhancement. Neuropharmacology 64, 13-26.

De Mei, C., Ramos, M., Litaka, C., Borrelli, E., 2009. Getting specialized: presynaptic and postsynaptic dopamine D_2 receptors. Curr. Opin. Pharmacol. 9, 53-58.

Fredholm, B.B., Battig, K., Holmes, J., et al., 1999. Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. Pharmacol. Rev. 51, 83-133. (*Comprehensive review article covering pharmacological, behavioural and social aspects*)

Harms, J.E., Benveniste, M., Maclean, J.K., Partin, K.M., Jamieson, C., 2013. Functional analysis of a novel positive allosteric modulator of AMPA receptors derived from a structure-based drug design strategy. Neuropharmacology 64, 45-52.

Heal, D.J., Cheetham, S.C., Smith, S.L., 2009. The neuropharmacology of ADHD drugs in vivo: insights on efficacy and safety. Neuropharmacology 57, 608-618. (*Reviews various aspects of the pharmacology of drugs used to treat ADHD*)

Iversen, L.L., 2006. Speed, Ecstasy, Ritalin. The Science of Amfetamines. Oxford University Press, Oxford and New York. (*Authoritative book on all aspects of the properties, use and abuse of amphetamines*)

Repantis, D., Schlattmann, P., Laisney, O., Heuser, I., 2010. Modafinil and methylphenidate for neuroenhancement in healthy individuals: a systematic review. Pharmacol. Res. 62, 187-206. (*A critical appraisal of previous studies on cognition enhancement by drugs*).

Smith, M.E., Farah, M.J., 2011. Are prescription stimulants 'smart pills'? The epidemiology and cognitive neuroscience of prescription stimulant use by normal healthy individuals. Psychol. Bull. 137, 717-741.

Streatfeild, D., 2002. Cocaine: A Definitive History. Diane Publishing Co, Derby, PA.

Volpe, J.J., 1992. Effect of cocaine on the fetus. N. Engl. J. Med. 327, 399-407.

Volkow, N.D., Fowler, J.S., Logan, J., et al., 2009. Effects of modafinil on dopamine and dopamine transporters in the male human brain: clinical implications. JAMA 301, 1148-1154.

Psicotomiméticos

Docherty, J.R., Green, A.R., 2010. The role of monoamines in the changes in body temperature induced by 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, ecstasy) and its derivatives. Br. J. Pharmacol. 160, 1029-1044.

Green, A.R., Mechan, A.O., Elliott, J.M., et al., 2003. The pharmacology and clinical pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, 'ecstasy'). Pharm. Rev. 55, 463-508.

Green, A.R., O'Shea, E., Colado, I., 2004. A review of the mechanisms involved in the acute MDMA (ecstasy)-induced hyperthermic response. Eur. J. Pharmacol. 500, 3-13.

Green, A.R., King, M.V., Shortall, S.E., Fone, K.C., 2012. Lost in translation: preclinical studies on 3,4-methylenedioxymethamphetamine provide information on mechanisms of action, but do not allow accurate prediction of adverse events in humans. Br. J. Pharmacol. 166, 1523-1536.

Morgan, C.J., Curran, H.V., 2012. Ketamine use: a review. Addiction 107, 27-38. (*Extensive review of current use of ketamine and the harms associated with its use*)

Morris, B.J., Cochran, S.M., Pratt, J.A., 2005. PCP: from pharmacology to modelling schizophrenia. Curr. Opin. Pharmacol. 5, 101-106. (*Review arguing that NMDA channel block by phencyclidine closely models human schizophrenia*)

Nichols, D.E., 2004. Hallucinogens. Pharmacol. Ther. 101, 131-181. (*Comprehensive review article focusing on 5-HT_{2A} receptors as the target of psychotomimetic drugs*)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

49 Adicción, dependencia y abuso de las drogas

RESUMEN

En este capítulo se estudian aquellos fármacos que se consumen porque así lo decide el consumidor, sin que haya de por medio una prescripción médica. La utilización de fármacos en el deporte se analiza en el capítulo 58. Los fármacos descritos en este capítulo se consumen fundamentalmente por su capacidad para producir placer (uso hedónico). En la tabla 49.1 se incluye un listado de los fármacos más frecuentemente utilizados como drogas. En ella figuran fármacos que también se utilizan con fines médicos (p. ej., anestésicos generales, benzodiacepinas, opioides y algunos psicoestimulantes), fármacos sin utilidad terapéutica cuyo uso es legal en muchos países (p. ej., nicotina y etanol), y muchos otros que son muy utilizados, aunque su fabricación, venta y consumo han sido declarados ilegales en la mayoría de los países occidentales.

Las razones por las que se establece que la utilización de un determinado fármaco constituye un peligro para la sociedad y puede, por tanto, ser considerado una «droga de abuso» son complejas, y no serán abordadas en este libro. Por el contrario, nos limitaremos inicialmente a describir la droga y su actividad farmacológica. La utilización continuada de muchas drogas de abuso, aunque no de todas, conduce a la dependencia. Revisaremos brevemente las clases principales de drogas y los procesos biológicos que originan la dependencia. También describiremos detalladamente la farmacología de dos drogas importantes que se consumen en grandes cantidades, concretamente la nicotina y el etanol. Otras drogas de abuso se describen en otros capítulos de este libro (v. tabla 49.1). Los fármacos «asociados a un estilo de vida» y «deportivos» se analizan en el capítulo 58.

Se puede obtener más información sobre diversos aspectos del abuso de drogas en Koob y Le Moal (2006).

USO Y ABUSO DE LAS DROGAS

Existe una serie de términos que se utilizan, a menudo de forma indistinta y algunas veces incorrectamente, para describir la utilización de drogas y las consecuencias de la administración de las mismas. Los términos que es preferible evitar se enumeran en la tabla 49.2. Otros, más útiles, se definen en los siguientes párrafos.

Existe una enorme y siempre creciente cantidad de fármacos que se utilizan para modificar el estado de ánimo y la percepción. Entre ellos se encuentran fármacos que también son utilizados con fines médicos, drogas sintéticas sin aplicación terapéutica y preparados a base de plantas (v. tabla 49.1). La popularidad de cada uno de ellos varía entre las diversas sociedades y, dentro de una sociedad concreta, entre los distintos grupos sociales.[1] Es frecuente que una misma persona consuma dos o más drogas, simultánea o secuencialmente. Las politoxicomanías constituyen un campo muy poco investigado en lo que respecta a las causas por las que se producen, a las interacciones entre los múltiples fármacos y a las posibles consecuencias negativas que pueden acarrear. Por ejemplo, el etanol modifica el metabolismo de la cocaína, dando lugar a la producción de *cocaetileno,* más potente que la propia cocaína y con mayor toxicidad cardiovascular. Muchas veces la utilización secuencial tiene por objeto reducir los efectos adversos debidos a la finalización del efecto de la primera droga (p. ej., el consumo de benzodiacepinas después de haber consumido estimulantes).

En primera instancia, las drogas enumeradas en la tabla 49.1 constituyen un grupo farmacológico extremadamente heterogéneo, en el que poco es lo que se puede encontrar en común desde el punto de vista molecular y celular entre, por ejemplo, la **morfina,** la **cocaína** y la **LSD** (dietilamida del ácido lisérgico). Lo que tienen todas ellas en común es que los que las consumen consideran que sus efectos son placenteros (hedónicos) y tienden a querer repetir la experiencia. Dependiendo de la droga de que se trate, su consumo puede inducir euforia intensa, mejoría del estado de ánimo, alucinaciones, estimulación, sedación o tranquilidad. Desde este punto de vista, se puede considerar que el consumo de una droga no es sino una *búsqueda de emociones.* De todas formas, muchos consumidores padecen trastornos mentales y las drogas son para ellos una manera de evadirse de la realidad, y en este caso se puede hablar de *automedicación.*

El abuso de los fármacos que requieren receta médica para su dispensación, sobre todo de los analgésicos opioides, como la **oxicodona** o el **fentanilo** (v. capítulo 42), y de las benzodiacepinas (capítulo 44), ha aumentado espectacularmente en los últimos años, especialmente en EE. UU. De esta manera, es frecuente que una persona a quien se ha prescrito un fármaco opioide para el tratamiento de un dolor entre leve y moderado continúe consumiendo el fármaco una vez que el dolor ya ha desaparecido para seguir experimentando los efectos placenteros del mismo, lo que le lleva a la adicción. Las muertes por sobredosis de este tipo fármacos en EE. UU. se han triplicado desde 1990; de las más de 38.000 muertes por sobredosis de drogas registradas en 2010, un 60% fueron debidas a medicamentos dispensables con receta médica. En estas muertes por sobredosis se incluyen tanto las de individuos tratados con fármacos de este tipo como las de consumidores ilegales de **heroína** que consiguieron acceder a estos medicamentos. Las drogas ilegales como la heroína y la cocaína han dejado de ser la causa mayoritaria de fallecimientos por sobredosis.

La utilización de drogas conlleva efectos agudos y crónicos sobre el cerebro (fig. 49.1). El efecto agudo e inmediato sobre el estado de ánimo es la razón por la que se consume la droga. En el caso de algunas de ellas (p. ej., **anfetaminas;** capítulo 48), esto puede ir seguido de un efecto de rebote negativo o fase de depresión. La utilización continuada de una droga puede llevar a su uso compulsivo (adicción/dependencia, un estado complejo que puede ser tanto de naturaleza psicológica como fisiológica) y al desarrollo de tolerancia. La dependencia psicológica puede dar lugar a un intenso deseo de la droga incluso aunque el individuo lleve meses o años sin consumirla.

ADMINISTRACIÓN DE LAS DROGAS

En el caso de las drogas que inducen una intensa sensación de euforia, la experiencia de consumirlas comprende dos componentes: un efecto inicial rápido (el llamado *subidón*) y otro posterior, más prolongado y placentero (el llamado *colocón*).

[1]En una encuesta llevada a cabo en una ciudad del Reino Unido se observó que el tipo de drogas que utilizaban las personas que salían los viernes por la noche dependía de la música que programaban los locales a los que acudían (Measham y Moore, 2009).

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Tabla 49.1 Principales drogas de abuso

Tipo	Ejemplos	Dependencia	Véase capítulo
Opioides	Morfina	Muy fuerte	42
	Diamorfina (heroína)	Muy fuerte	42
	Metadona	Muy fuerte	42
	Oxicodona	Muy fuerte	42
	Hidrocodona	Muy fuerte	42
Depresores generales del sistema nervioso central	Etanol	Fuerte	Este capítulo
	Barbitúricos	Fuerte	44
	Anestésicos generales (p. ej., N_2O, propofol)	Moderada	41
	Ketamina	Moderada	41, 48
	Disolventes orgánicos (p. ej., pegamento esnifado)	Fuerte	–
Fármacos ansiolíticos e hipnóticos	Benzodiacepinas	Moderada	44
	γ-hidroxibutirato	Probablemente moderada	38
Estimulantes psicomotores	Anfetaminas	Fuerte	48
	Cocaína	Muy fuerte	48
	MDMA (éxtasis)	Leve o nula	48
	Catinonas	Leve o nula	48
	Nicotina	Muy fuerte	Este capítulo
Sustancias psicotomiméticas	Dietilamida del ácido lisérgico (LSD)	Leve o nula	48
	Mescalina	Leve o nula	48
	Cannabis y derivados sintéticos	Leve	19, 47

Tabla 49.2 Glosario de términos usados frecuentemente y no recomendados

Adicto	Persona para la cual el deseo de experimentar los efectos de una droga anula cualquier consideración sobre los graves problemas físicos, sociales o psicológicos que el consumo de la misma puede acarrearle a él mismo o a terceras personas. Se utiliza con frecuencia en círculos no científicos con connotaciones de criminalidad, por lo que no es del agrado de aquellos que están involucrados en el tratamiento de pacientes que tienen problemas con las drogas
Mala utilización de fármacos	Utilización de fármacos sin fines medicinales (aunque algunas personas no considerarían «mala utilización» o «abuso» el consumo de fármacos para modificar el estado de ánimo o inducir alucinaciones)
Yonqui	Término peyorativo para describir a una persona dependiente de alguna droga
Narcóticos	Término utilizado originalmente para referirse a los opioides, debido a que inducen sueño (narcosis). Más tarde este término ha sido utilizado en entornos no científicos para describir un amplio rango de drogas de abuso (incluida la cocaína, ¡que es estimulante!)
Uso recreativo de drogas	Utilizado inicialmente para referirse a cualquier forma de abuso de drogas, en la actualidad se utiliza algunas veces cuando dicho consumo se lleva a cabo en el entorno de bares o discotecas
Consumo de sustancias	Algunos gobiernos no consideran que el etanol sea una droga, por lo que se utiliza el término «consumo de sustancias» (o «abuso de sustancias») para que el etanol quede incluido

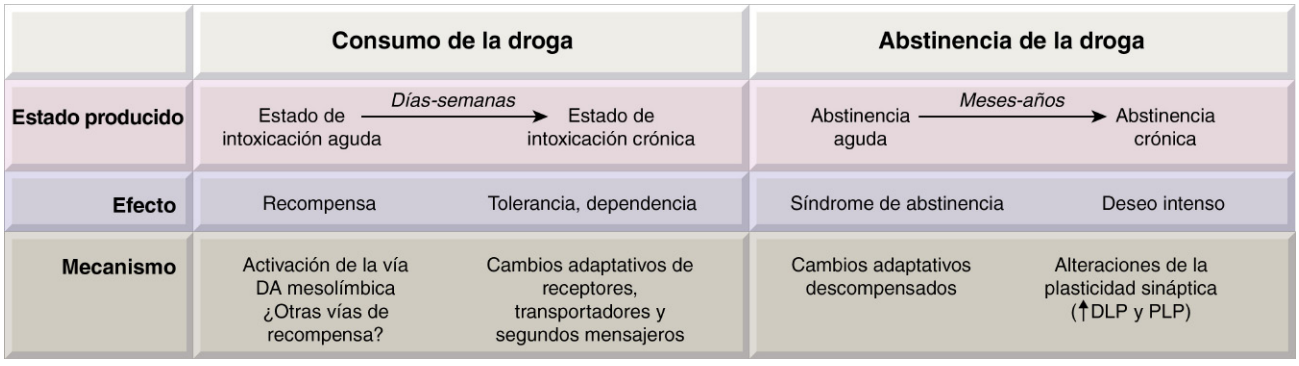


Fig. 49.1 Mecanismos celulares y fisiológicos implicados en la dependencia de las drogas y que ilustran las relaciones existentes entre los efectos inmediatos y tardíos del consumo y la abstinencia de las mismas. DA, dopamina; DLP, depresión a largo plazo; PLP, potenciación a largo plazo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

La intensidad del efecto inicial depende de la velocidad con que la droga penetra en el cerebro y activa sus mecanismos efectores. Para muchos consumidores ocasionales, la facilidad de la forma de administración (p. ej., fumar, tragar o esnifar una droga es relativamente fácil) condiciona la elección de la droga. Sin embargo, para otras personas que buscan experiencias más intensas, tanto la vía de administración como el tipo de droga son factores importantes. La inyección intravenosa y la inhalación de la droga dan lugar a una absorción más rápida que cuando se utiliza la vía oral. La heroína (cuyo nombre oficial es diamorfina), la cocaína, las anfetaminas, el tabaco y el **cannabis** se administran por una u otra de estas vías. La popularidad de la heroína como droga de abuso es mayor que la de la morfina. Esto se debe a que penetra en el cerebro más rápidamente que esta última. Sin embargo, la heroína por sí misma no interacciona con los receptores de opioides, sino que es desacetilada rápidamente y da lugar a 6-acetilmorfina y morfina, agonistas de los receptores de opioides de tipo μ (v. capítulo 42).

CONSECUENCIAS NOCIVAS DE LAS DROGAS

Todas las drogas de abuso son nocivas en cierta medida. Los efectos adversos pueden ser debidos a la administración de dosis excesivas (p. ej., la depresión respiratoria producida por los opioides), a efectos sobre tejidos distintos del cerebro (p. ej., necrosis del tabique nasal debida a la utilización crónica de cocaína), a la vía de administración (p. ej., las infecciones por VIH y otros microorganismos de los individuos que se inyectan las drogas), a efectos no relacionados con las propiedades específicas de la droga (p. ej., las propiedades carcinógenas del humo del tabaco, los intensos dolores de vejiga de los consumidores de ketamina) o a su uso con fines delictivos (p. ej., el **flunitracepam** o el **γ-hidroxibutirato** (GHB), utilizados para llevar a cabo abusos sexuales). Muchos de los principales efectos adversos están relacionados con la capacidad de algunas drogas para generar dependencia (p. ej., psicoestimulantes, opioides, etanol y tabaco) o de poner de manifiesto la propensión a los trastornos psicóticos de determinados individuos (p. ej., anfetaminas y cannabis).

Nutt et al. (2010) han intentado desarrollar una escala racional de efectos nocivos según una evaluación de riesgos físicos, probabilidad de dependencia y costes sociales llevada a cabo por un grupo de expertos. Estos investigadores argumentaban que este tipo de escalas permitiría facilitar a las autoridades el establecimiento de medidas policiales y punitivas para el tráfico y el consumo de los diferentes tipos de droga. Como era de esperar, el etanol, la heroína y la cocaína resultaron ser las drogas más nocivas, y el cannabis, la LSD y el éxtasis (**MDMA;** v. capítulo 48) lo son mucho menos, un orden que no queda reflejado en la clasificación legal actual de estas sustancias en el Reino Unido.[2]

DROGODEPENDENCIA

La drogodependencia es el estado del ser humano en el que el consumo de droga se convierte en compulsivo, transformándose en una prioridad con respecto a otras necesidades, a menudo con consecuencias gravemente adversas. La dependencia se convierte en un problema cuando:

- El deseo de droga se vuelve tan insistente que condiciona el estilo de vida del individuo y perjudica su calidad de vida.
- El propio hábito tiene consecuencias realmente nocivas para el individuo o la comunidad.

Ejemplos de esto último son la incapacidad mental y las lesiones hepáticas producidas por el alcohol, las múltiples enfermedades asociadas al consumo de tabaco, el alto riesgo de infección cuando la droga se administra por inyección intravenosa (especialmente por VIH), el grave riesgo de sobredosis asociado a la mayoría de los opioides, y el comportamiento delictivo al que han de recurrir algunos adictos para poder financiar su hábito.

La dependencia tiene un componente psicológico y un componente físico. En estudios llevados a cabo en familias, se ha comprobado que la predisposición a la dependencia es un carácter claramente hereditario. Alrededor del 50% del riesgo de adquirir dependencia se debe a factores genéticos, mientras que el resto depende de circunstancias del desarrollo (los adolescentes presentan mayor riesgo que los adultos) y ambientales (p. ej., el estrés, la presión social y la disponibilidad de drogas). Hay variantes de muchos genes diferentes, cada una de las cuales puede aportar una pequeña contribución a la predisposición global del individuo a la adicción, lo cual proporciona escasos puntos de referencia para la intervención terapéutica. Los polimorfismos en los genes de los que depende el metabolismo del etanol (v. más adelante la sección sobre etanol) son los mejores ejemplos de genes que afectan directamente a la tendencia a la adicción a una determinada droga.

RECOMPENSA INDUCIDA POR DROGAS

Una característica común de todas las drogas psicoactivas que generan dependencia es que producen una experiencia de *recompensa* (es decir, una mejoría del estado de ánimo o una sensación de euforia o de tranquilidad).

En los estudios llevados a cabo con animales de experimentación no es posible evaluar directamente el estado de ánimo, por lo que la recompensa se mide en forma de *refuerzo positivo,* es decir, como aumento de la probabilidad de que se produzca cualquier comportamiento asociado con los efectos de la droga. En los estudios de *preferencia de lugar condicionado* se administra a los animales droga o placebo y se les sitúa a continuación en diferentes entornos. Más tarde, cuando se repite el experimento sin administración previa de droga, los animales tienden a permanecer en entornos asociados previamente a las experiencias gratificantes. Otra manera de determinar si una droga proporciona una sensación de recompensa es comprobar si los animales se administran droga a sí mismos accionando una palanca dispuesta a tal efecto. Los animales de experimentación se autoadministran de esta manera todas las drogas que producen dependencia. Sin embargo, no suelen autoadministrarse drogas alucinógenas, lo que puede indicar que, al contrario que a los seres humanos, estas no les proporcionan una experiencia gratificante.

Los seres humanos pueden elegir libremente si desean o no probar y seguir utilizando de forma continuada drogas; por tanto, experimentar con drogas significa siempre asumir riesgos. En pruebas de comportamiento se ha observado que algunas ratas son mucho más impulsivas que otras (Dalley et al., 2007). Estas ratas impulsivas se autoadministran mucha más cocaína y expresan menores cantidades de receptores de dopamina D_2 y D_3 en el núcleo *accumbens* (v. más adelante la importancia de esta región en cuanto a la utilización de drogas). Sin embargo, estas mismas ratas impulsivas no presentan mayor predisposición que las demás a autoadministrarse opioides.

Vías de recompensa

▼Prácticamente todas las drogas que producen dependencia que se han estudiado hasta la fecha, entre las que se encuentran los opioides, la nicotina, las anfetaminas, el etanol y la cocaína, activan la *vía de recompensa,* una ruta dopaminérgica mesolímbica (v. capítulo 39) que va, a través del haz prosencefálico medial, desde el área tegmentaria ventral (ATV) del mesencéfalo hasta el núcleo *accumbens* y el sistema límbico. Aunque los sitios en que algunas de estas drogas ejercen su acción primaria pueden encontrarse en otras regiones del cerebro, todas ellas incrementan la concentración extracelular de dopamina en el núcleo *accumbens,* como se ha demostrado mediante microdiálisis en animales y usando técnicas de neuroimagen *in vivo* en seres humanos. Los opioides potencian la descarga de las neuronas dopaminérgicas del ATV al reducir el grado de inhibición debido al GABA (desinhibición) en esta

[2]Los medios de comunicación desempeñan un papel esencial en cuanto a la actitud de la sociedad frente a las drogas. En el Reino Unido, los fallecimientos debidos al consumo de éxtasis (unos 60 al año) son ampliamente divulgados en la prensa y en la televisión, mientras que los debidos a sobredosis de heroína (mucho más frecuentes, alrededor de 700 al año) no merecen su atención, salvo cuando el fallecido es una persona famosa.

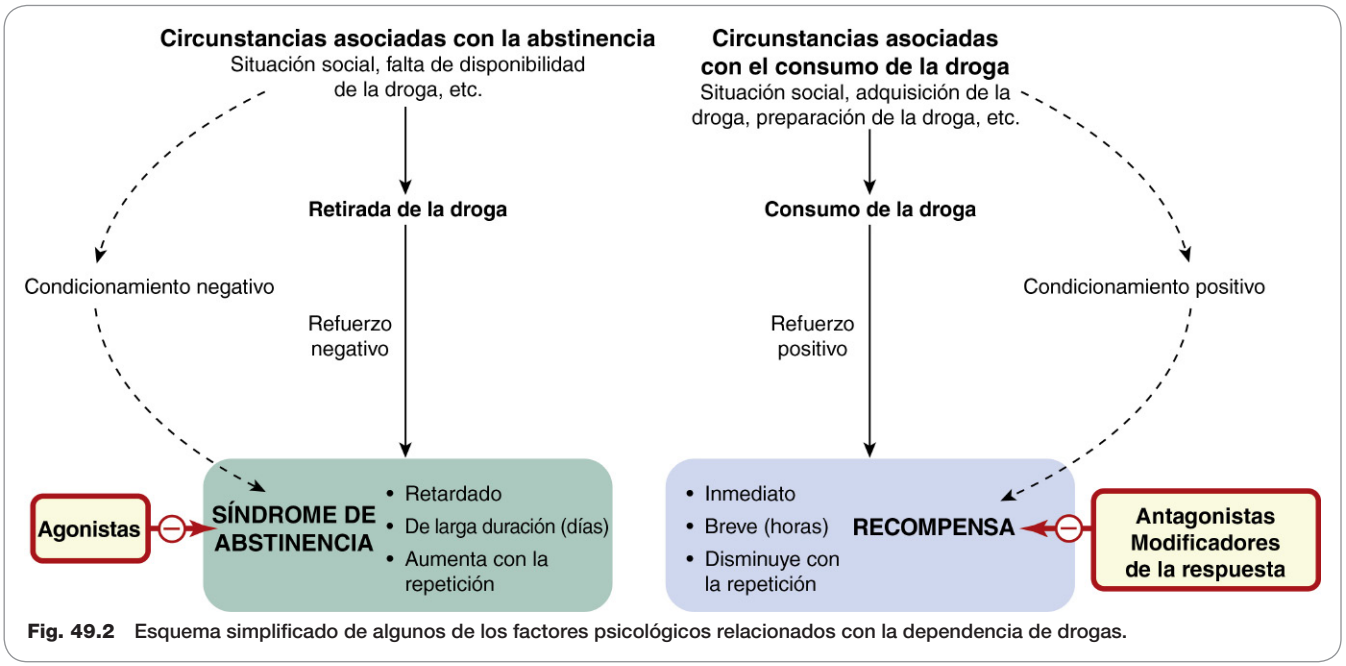


Fig. 49.2 Esquema simplificado de algunos de los factores psicológicos relacionados con la dependencia de drogas.

misma región, mientras que las anfetaminas y la cocaína actúan sobre las terminaciones nerviosas dopaminérgicas en el núcleo *accumbens*, liberando dopamina o impidiendo su recaptación (v. capítulo 14). Dado que la liberación de dopamina en el núcleo *accumbens* también se ve estimulada por estímulos gratificantes naturales, como la comida, el agua, el sexo y la lactancia, podría pensarse que el papel que desempeñan estas drogas consiste simplemente en activar o sobreactivar los sistemas de percepción del placer del organismo. En usuarios habituales de drogas, la anticipación del efecto puede ser suficiente como para inducir la secreción de dopamina. Paradójicamente, los estudios de neuroimagen han revelado que el incremento de la concentración de dopamina en consumidores crónicos puede ser menor del esperado en comparación con el que se produce en individuos previamente no expuestos a la droga, a pesar de que el efecto subjetivo sigue siendo intenso. Esto puede indicar un cierto grado de sensibilización, pero el mecanismo aún no se comprende bien.

La interrupción química o quirúrgica de las vías dopaminérgicas ATV-*accumbens* anula el deseo de droga en muchas situaciones experimentales. La ausencia de receptores D_2 en ratones modificados genéticamente hace que desaparezcan los efectos gratificantes de la administración de morfina sin que se anulen otros efectos propios de los opioides, y no impide que se produzcan los síntomas físicos de la abstinencia en animales dependientes de morfina (Maldonado et al., 1997), lo que sugiere que la vía dopaminérgica es el componente principal del sistema de recompensa, pero no interviene en la aparición de los efectos adversos debidos a la abstinencia. De todas formas, los intentos de tratar la adicción con antagonistas de los receptores D_2 (fármacos antipsicóticos; v. capítulo 46) han sido infructuosos, y hay datos más recientes que sugieren que los receptores D_1 y D_3 también pueden desempeñar funciones importantes. Se está a la espera del desarrollo de antagonistas o agonistas parciales de los receptores D_3 para el tratamiento del abuso de drogas (v. Newman et al., 2012).

DEPENDENCIA PSICOLÓGICA

Una vez que un individuo ha experimentado la sensación de recompensa tras la utilización de una droga, es probable que desee repetir la experiencia. El recuerdo de las sensaciones previas inducidas mediante drogas puede ser muy fuerte y duradero, y dar lugar a un intenso *deseo compulsivo* de volver a experimentarlas; este deseo puede conducir al individuo a consumir la droga de nuevo (lo que se denomina *recaída*), incluso después de haberse abstenido durante mucho tiempo (v. Weiss, 2005).

El deseo compulsivo se puede desencadenar por el estrés o por otras circunstancias, como volver a encontrarse en un entorno parecido a aquel en que se consumió la droga con anterioridad, o al entrar en contacto de nuevo con la parafernalia asociada a la administración de la sustancia (p. ej., pipas de *crack*, jeringuillas). Independientemente de los efectos gratificantes de la droga, la interrupción de su uso puede ir asociada a un efecto psicológico de aversión que el individuo tratará de contrarrestar mediante la administración de la sustancia en cuestión.

Los factores psicológicos en la drogodependencia han sido analizados con detalle por Koob y Le Moal (2006), y se resumen en la figura 49.2.

DEPENDENCIA FÍSICA

Este trastorno se caracteriza por la existencia de un *síndrome de abstinencia* consistente en que al cesar la administración de una droga, o al administrarse un antagonista, se producen efectos fisiológicos adversos, que pueden prolongarse durante varios días o semanas, y las respuestas concretas a la abstinencia son características del tipo de droga de que se trate. Después de una administración crónica, las respuestas a la abstinencia pueden apreciarse en animales. La intensidad del síndrome de abstinencia varía también entre drogas de una misma familia con diferentes propiedades farmacocinéticas. La intensidad del síndrome de abstinencia se puede atenuar mediante la administración de ciertos fármacos (tabla 49.3). Algunos fármacos con aplicaciones terapéuticas, como los antidepresivos y los antipsicóticos, también dan lugar a síntomas de abstinencia cuando se interrumpe su administración, pero es importante diferenciar este tipo de fenómenos de «rebote» de la dependencia física que producen las drogas de abuso.

La dependencia física no incita tanto a la búsqueda de la droga por parte del consumidor con adicción como la dependencia psicológica. Es frecuente que los pacientes tratados con analgésicos opioides en un hospital durante unos días experimenten un cierto grado de dependencia física, pero esto no suele conducir a la adicción. Por el contrario, los consumidores de heroína que han sido tratados y se han recuperado completamente del síndrome de abstinencia físico siguen corriendo un grave peligro de recaída. Por tanto, aunque la dependencia física puede incitar a volver a consumir una droga, no es el factor principal que hay que considerar en la dependencia a largo plazo y en las recaídas tras un largo período de abstinencia.

TOLERANCIA

La tolerancia (v. capítulo 2) consiste en la disminución del efecto farmacológico tras la administración repetida de un fármaco; es un fenómeno que se desarrolla a lo largo del tiempo, como la dependencia. No todas las drogas de abuso generan tolerancia.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 49.3 Métodos farmacológicos para el tratamiento de la dependencia de drogas

Mecanismo	Ejemplos
Para el alivio de los síntomas de abstinencia	Metadona (activa por vía oral) utilizada a corto plazo para atenuar los efectos de la abstinencia de opioides Ibogaína (un compuesto psicoactivo natural) utilizada en ocasiones para reducir los síntomas de abstinencia de opioides Agonistas de los receptores adrenérgicos α_2 (p. ej., clonidina, lofexidina) para reducir los síntomas de abstinencia de opioides, alcohol y nicotina Antagonistas de los receptores adrenérgicos β (p. ej., propranolol) para reducir el exceso de actividad simpática periférica Benzodiacepinas, clometiazol, topiramato y ácido γ-hidroxibutírico para el alivio de los síntomas de abstinencia de alcohol
Sustitución a largo plazo	Metadona, buprenorfina o heroína adquirida legalmente para el mantenimiento de los pacientes con dependencia de opioides Parches o chicles de nicotina Vareniclina (agonista parcial del receptor nicotínico $\alpha 4\beta 2$)
Bloqueo de la respuesta	Naltrexona para bloquear los efectos de los opioides en pacientes que han abandonado su uso Mecamilamina para bloquear los efectos de la nicotina Inmunización frente a cocaína y nicotina para producir anticuerpos circulantes (en fase de desarrollo)
Tratamientos para inducir aversión	Disulfiram para que se produzcan respuestas desagradables al ingerir etanol
Reducción de la utilización continuada de la droga (pueden atenuar el deseo)	Bupropión (antidepresivo con una cierta actividad antagonista sobre los receptores nicotínicos) para reducir el consumo de tabaco Clonidina (agonista de los receptores adrenérgicos α_2) para reducir el deseo de nicotina[a] Acamprosato (antagonista de los receptores NMDA) para el tratamiento del alcoholismo[a] Naltrexona y nalmefeno para reducir la utilización de etanol Topiramato y lamotrigina (fármacos anticonvulsionantes) para el tratamiento del alcoholismo y el consumo de cocaína[a] Se ha sugerido que el ácido γ-hidroxibutírico (GHB) puede atenuar el deseo de alcohol y de cocaína[a] Se ha sugerido que el baclofeno puede reducir la utilización de opioides, alcohol y estimulantes[a] Modafinilo para reducir el consumo de cocaína[a] Se ha sugerido que la ibogaína puede atenuar el deseo de estimulantes y opioides[a]

[a]No se sabe todavía cuán eficaces son estos fármacos para reducir el consumo de otras drogas de abuso diferentes de las que se enumeran aquí.

Notas: Para el tratamiento de pacientes que, además de su adicción a drogas, padecen otros trastornos mentales son también útiles los antidepresivos, los estabilizadores del estado de ánimo, los ansiolíticos y los antipsicóticos. El rimonabant, un antagonista de los receptores de cannabinoides CB_1, además de sus efectos contra la obesidad, reduce el consumo de nicotina, etanol, estimulantes y opioides. Sin embargo, también produce depresión, por lo que ha dejado de utilizarse.

Véanse los enlaces web indicados en la bibliografía para ampliar la información sobre tratamientos para la dependencia de drogas.

Dependencia de las drogas

- La dependencia aparece cuando tras la administración repetida de una droga surge un deseo compulsivo de experimentar de nuevo los efectos de la misma.
- Existen muchos fármacos psicotrópicos que generan dependencia, y también son muy diversos los mecanismos mediante los que actúan.
- La dependencia puede ser de naturaleza psicológica o física.
- La dependencia psicológica (deseo intenso) es el factor principal que conduce a la recaída en los adictos tratados.
- La característica común de todas las drogas que inducen dependencia psicológica es su efecto de refuerzo positivo («recompensa»), que está asociado a la activación de las vías dopaminérgicas mesolímbicas.
- La dependencia física se caracteriza por un síndrome de abstinencia, cuyo tipo e intensidad depende del tipo de droga en cuestión.
- La administración repetida puede conducir al desarrollo de tolerancia frente a los efectos de un fármaco.
- Aunque se sabe que hay factores genéticos que contribuyen a un comportamiento tendente al consumo de drogas, no se conocen los genes implicados.

MECANISMOS DE DEPENDENCIA Y TOLERANCIA

▼Los consumidores de drogas afirman que la simple visión de un artilugio relacionado con el consumo de drogas, como una pipa de *crack* o una jeringa, puede evocar recuerdos tan vívidos de las experiencias previas con la droga como para provocar un intenso deseo de la misma, que puede conducir a una recaída. Esto sugiere que el aprendizaje asociativo puede ser uno de los factores principales en la dependencia psicológica (Robbins et al., 2008). Se ha planteado una hipótesis según la cual las drogas alteran la formación de la memoria reforzando la percepción de las experiencias de consumo previas. En este sentido, es interesante el hecho de que varias drogas provocan cambios en la plasticidad de las sinapsis, una manifestación celular de la formación de la memoria (v. capítulo 38). Mientras que la cocaína, la morfina, la nicotina y el etanol estimulan la potenciación a largo plazo (PLP) en el ATV aumentando la expresión de receptores de AMPA en la membrana plasmática, la cocaína también incrementa la depresión a largo plazo (DLP) en el núcleo *accumbens* (Hyman et al., 2006).

Al contrario de lo que se pensaba anteriormente, en la actualidad se acepta que la dependencia física y la tolerancia se desarrollan mediante mecanismos diferentes (v. Bailey y Connor, 2005).

Los mecanismos responsables del síndrome de abstinencia se conocen con detalle en el caso de la dependencia de opioides, y es posible que sean parecidos a los que aparecen tras la abstinencia de cocaína o etanol. En las células, los opioides inhiben la formación de AMPc, y la interrupción de su administración da lugar a un efecto rebote como consecuencia de la «sobreactivación» de la adenilato ciclasa, así como por la regulación positiva de su síntesis. Esto da lugar a la activación

de la proteína cinasa A (PKA), a un aumento de la concentración de adenosina como consecuencia de la transformación de AMPc en adenosina y a la activación de un factor de transcripción, la proteína de unión al elemento de respuesta al AMPc (CREB). El aumento de la actividad de la PKA aumenta la excitabilidad de las terminaciones nerviosas mediante la fosforilación de los transportadores de neurotransmisores, lo que a su vez incrementa su conductancia iónica (v. Bagley et al., 2005) y la liberación de neurotransmisores por su efecto directo sobre el proceso de secreción (Williams et al., 2001). La abstinencia da lugar a un aumento de la liberación de GABA en varias partes del cerebro, probablemente mediante los mecanismos que se han descrito anteriormente (v. Bagley et al., 2011). Probablemente también se ve incrementada la liberación de otros neurotransmisores. Por otra parte, el aumento de la concentración extracelular de adenosina, que actúa sobre los receptores presinápticos A_1 (v. capítulo 16), inhibe la liberación de glutamato en las sinapsis excitatorias, por lo que contrarresta la hiperexcitabilidad neuronal que se produce durante la abstinencia a la droga. Esto sugiere que los agonistas de la adenosina pueden ser útiles para el tratamiento de la dependencia de drogas, aunque esto no ha podido ser confirmado aún. La producción de CREB en el núcleo *accumbens* se ve incrementada tras la administración prolongada de opioides o cocaína, y desempeña un papel esencial en la regulación de diferentes componentes de las vías de señalización del AMPc; los animales modificados genéticamente que carecen de CREB muestran atenuación de los síntomas de abstinencia (v. Chao y Nestler, 2004).

En el caso de fármacos como los opioides, que son agonistas de receptores específicos (v. capítulo 42), la tolerancia celular se debe en parte a la desensibilización de los receptores. Tras una activación prolongada por parte de un agonista, los receptores de opioides μ (MOPr) son fosforilados por varias cinasas intracelulares (Williams et al., 2013), lo que, o bien desensibiliza directamente el receptor, o bien provoca su unión a otras proteínas, como las arrestinas, que desacoplan al receptor de su proteína G (v. capítulo 3). En animales sin tratamiento previo, la inhibición o eliminación mediante manipulación genética de estas cinasas reduce el grado de tolerancia.

Aplicaciones clínicas de fármacos en la dependencia de sustancias



Dependencia del tabaco

- La **nicotina** de acción rápida se utiliza como complemento al tratamiento conductual en fumadores comprometidos a abandonar el hábito; también se ha utilizado con este fin la **vareniclina,** pero ha sido asociada a ideas suicidas.
- El **bupropión** también es eficaz, pero reduce el umbral para sufrir convulsiones, por lo que está contraindicado en personas con factores de riesgo en este sentido (y también si existen antecedentes de trastornos alimentarios).

Dependencia del alcohol

- Las benzodiacepinas de acción prolongada (p. ej., el **clordiacepóxido**) se pueden utilizar para reducir los síntomas de abstinencia y el riesgo de convulsiones; las dosis se deben reducir escalonadamente a lo largo de 1-2 semanas y a continuación se debe interrumpir su administración, debido al riesgo de consumo abusivo.
- El **disulfiram** se utiliza como complemento al tratamiento conductual en alcohólicos adecuadamente motivados después del proceso de desintoxicación; está contraindicado en pacientes en los que la hipotensión podría representar algún peligro (p. ej., aquellos con enfermedades vasculares coronarias o cerebrales).
- El **acamprosato** puede ayudar a respetar la abstinencia; su administración se inicia tan pronto como el paciente es abstinente y se mantiene si se produce una recaída; su administración se prolonga durante 1 año.

Dependencia de opioides

- Los agonistas o agonistas parciales de los opioides (p. ej., **metadona** o **buprenorfina,** respectivamente) administrados por vía oral o sublingual pueden sustituir a los narcóticos inyectados, muchos de cuyos efectos adversos se deben a la vía de administración.
- La **naltrexona,** un antagonista opioide de larga duración de acción, se utiliza como tratamiento complementario para evitar las recaídas en adictos rehabilitados (que no hayan consumido opioides durante al menos 1 semana).
- La **lofexidina,** un agonista α_2 (v. **clonidina;** capítulo 14), se utiliza durante breves períodos de tiempo (generalmente hasta un máximo de 10 días) para atenuar los efectos de la abstinencia a los opioides, y a continuación su administración se interrumpe, reduciendo paulatinamente las dosis durante 2-4 días.

MÉTODOS FARMACOLÓGICOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA DROGADICCIÓN

La exposición anterior habrá dejado claro que en el abuso de drogas se encuentran implicados muchos factores psicosociales, algunos factores genéticos, así como múltiples mecanismos neurofarmacológicos, por lo que el tratamiento farmacológico es solamente uno de los componentes en el tratamiento de las drogadicciones. En la tabla 49.3 se enumeran las principales estrategias farmacológicas (v. Heidbreder y Hagan, 2005). Para obtener información sobre otras estrategias para el tratamiento de la drogadicción, se recomienda consultar la página web del National Institute on Drug Abuse (NIDA) en la dirección www.nida.nih.gov/.

NICOTINA Y TABACO

El cultivo del tabaco y su consumo, masticado o fumado, estaba muy extendido en el continente americano y en Australia cuando los primeros exploradores europeos llegaron a esos lugares. El hábito de fumar se extendió por toda Europa durante el siglo XVI, y fue introducido en Inglaterra debido principalmente a las alabanzas que dedicó el mismo Walter Raleigh en la corte de Isabel I. Jacobo I estaba en contra tanto de Raleigh como del tabaco, y a principios del siglo XVII patrocinó la primera campaña contra el uso del tabaco, con el apoyo del Royal College of Physicians. La respuesta del Parlamento fue imponer cuantiosas tasas a este producto, con lo que de ahí en adelante y por intereses económicos el Estado pasó a promover su consumo, en contra de la opinión de consejeros expertos que advertían incesantemente del riesgo que conllevaba su uso.

Hasta la segunda mitad del siglo XIX, el tabaco se fumaba en pipa, y lo consumían principalmente los hombres. La fabricación de cigarrillos comenzó a finales del siglo XIX, y hoy en día el 98% del tabaco que se consume se fuma de esta manera. Los cigarrillos con filtro (en los que el aporte de alquitrán y nicotina se reduce algo con respecto a los cigarrillos estándar) y los de «bajo contenido en alquitrán» (y también en nicotina) constituyen una parte cada vez mayor del total.[3] El consumo mundial de cigarrillos sigue en aumento (fig. 49.3), aunque está

[3]Sin embargo, los fumadores se adaptan fumando mayor cantidad de cigarrillos de bajo contenido en alquitrán e inhalando el humo más profundamente, de tal manera que dispongan de la cantidad de nicotina a la que están acostumbrados.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

disminuyendo en algunos países, como el Reino Unido[4] y Australia. En el mundo fuman aproximadamente 1.100 millones de personas (el 18% de la población), y esta cifra aumenta rápidamente en los países en vías de desarrollo. Anualmente se venden 6 billones (6×10^{12}) de cigarrillos, más de 900 por persona (incluyendo hombres, mujeres y niños). En 2010 se fumaron en el mundo 12 millones de cigarrillos por minuto.

EFECTOS FARMACOLÓGICOS DEL TABACO

La nicotina[5] es la principal sustancia con actividad farmacológica del tabaco. Los efectos agudos que se producen al fumar pueden ser reproducidos mediante la inyección de nicotina

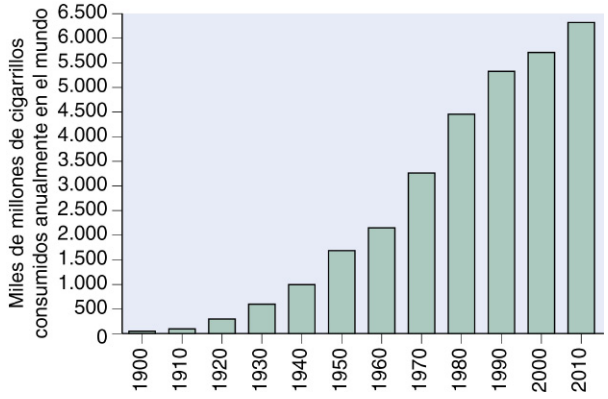


Fig. 49.3 Consumo anual de cigarrillos. *(Datos tomados de www.tobaccoatlas.org.)*

Tabaquismo

- El consumo mundial de cigarrillos sigue en aumento, aunque en el Reino Unido disminuye en la actualidad después de alcanzar un máximo a mediados de la década de los setenta.
- La prevalencia actual de tabaquismo en el mundo es de alrededor del 18% de la población adulta; cada fumador consume una media anual de 5.000 cigarrillos.
- La **nicotina** es la principal sustancia con actividad farmacológica que contiene el tabaco, además del carcinógeno alquitrán y el monóxido de carbono.
- La cantidad de **nicotina** que se absorbe a partir de un cigarrillo estándar es de 1-1,5 mg, lo que da lugar a una concentración plasmática de **nicotina** de 130-200 nmol/l. Estos valores dependen, en gran medida, del tipo de cigarrillo y de la fuerza con que se inhale el humo.

y bloqueados por la **mecamilamina,** un antagonista de los receptores nicotínicos de acetilcolina de las neuronas (nAChR; v. capítulo 13). Existen recientes revisiones sobre nicotina y adicción (De Biasi et al., 2011; Leslie et al., 2013).

Efectos sobre el sistema nervioso central

En las neuronas, la nicotina actúa sobre los nAChR (v. capítulo 39), que se expresan en muchas partes del cerebro, especialmente en la corteza y en el hipocampo, donde se piensa que desempeñan algún papel en las funciones cognitivas. También se expresan en el ATV, desde donde las neuronas dopaminérgicas se dirigen hacia el núcleo *accumbens* (la vía de recompensa; v. fig. 39.3). Los nAChR son canales catiónicos controlados por ligandos, situados tanto presináptica como postsinápticamente, y que provocan incrementos de la liberación de neurotransmisores y de la excitación neuronal, respectivamente (v. Wonnacott et al., 2005). La nicotina aumenta la frecuencia de las descargas neuronales y la actividad fásica de las neuronas dopaminérgicas del ATV (fig. 49.4). De los diferentes subtipos de nAChR (v. tabla 39.2), los α4β2, α6β2 y α7 son los que han sido objeto de una mayor atención, si bien es posible que otros subtipos estén también implicados en

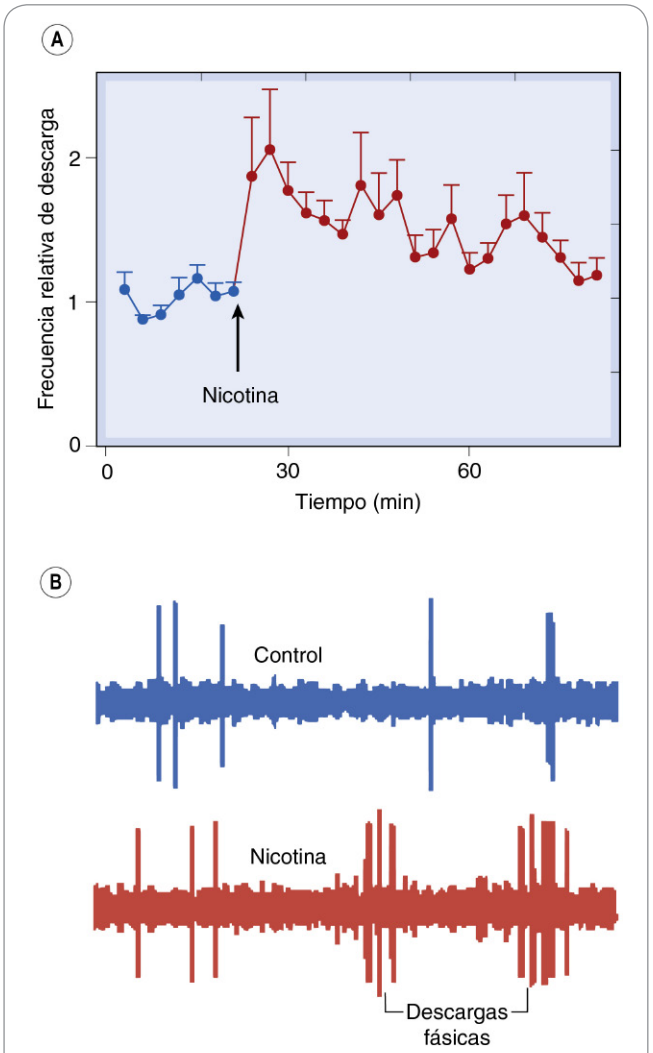


Fig. 49.4 La nicotina modifica las características de las descargas neuronales en neuronas dopaminérgicas del ATV de ratas con libertad de movimientos. [**A**] La frecuencia de descarga neuronal aumenta tras la inyección i.p. de nicotina. [**B**] Los potenciales de acción entran en fase tras la inyección de nicotina. *(Adaptado de De Biasi et al. 2011.)*

[4]El consumo en el Reino Unido ha disminuido un 50% con respecto al máximo que alcanzó en la década de los setenta, y ha contribuido a ello la elevación de los precios, la propaganda en contra del mismo, las restricciones sobre publicidad, la publicación obligatoria de advertencias sanitarias y la prohibición de fumar en espacios públicos. De todas formas, en el Reino Unido todavía fuman alrededor de 9,4 millones de personas adultas (un poco más del 20% de la población adulta), y no existen apenas diferencias entre hombres y mujeres. Aproximadamente un 10% de los niños con edades comprendidas entre los 10 y los 15 años fuman regularmente.

[5]De la planta *Nicotiana,* nombrada así en honor a Jean Nicot, embajador francés en Portugal que regaló las semillas al rey de Francia en 1560 tras haber sido convencido por indígenas sudamericanos de las propiedades medicinales de fumar sus hojas. Se creía que fumar protegía de las enfermedades, especialmente de la peste.

los efectos de recompensa de la nicotina. Además de activar estos receptores, la nicotina provoca también desensibilización, de tal manera que los efectos de una dosis baja de nicotina son menores en animales que han sido expuestos a la misma durante períodos prolongados de tiempo. La administración crónica de nicotina produce un incremento notable del número de nAChR (al contrario de lo que ocurre con los receptores de la mayoría de los agonistas tras una administración prolongada de los mismos), lo que puede indicar una respuesta adaptativa frente a la desensibilización prolongada de los receptores. Es probable que el efecto global de la nicotina refleje un equilibrio entre la activación de los nAChR, con la consiguiente excitación neuronal, y su desensibilización, que origina bloqueo sináptico.

En la médula espinal, la nicotina inhibe los reflejos medulares, dando lugar a una relajación de la musculatura esquelética detectable mediante electromiografía. Esto puede deberse a la estimulación de las interneuronas inhibidoras de Renshaw del asta anterior de la médula espinal. El grado de actividad cerebral, medido según la sensación subjetiva de alerta o mediante electroencefalogramas (EEG), puede verse afectado por la nicotina en cualquier sentido, dependiendo de la dosis y de las circunstancias. Los fumadores afirman que fumar les espabila cuando se encuentran somnolientos y les calma cuando están tensos, hecho generalmente confirmado por los registros EEG. También parece que las dosis bajas de nicotina tienden a producir excitación, mientras que las dosis altas provocan el efecto contrario. Las pruebas de rendimiento motor y sensorial (es decir, pruebas de tiempo de reacción o de estado de alerta) suelen mejorar en los seres humanos después de haber fumado, y la nicotina potencia el aprendizaje en las ratas. La nicotina y otros agonistas nicotínicos, como la **epibatidina** (capítulo 42), poseen importantes propiedades analgésicas.

Efectos periféricos

Los efectos periféricos de dosis bajas de nicotina se deben a la estimulación de los ganglios autónomos (v. capítulo 13) y de los receptores sensoriales periféricos, fundamentalmente en el corazón y los pulmones. La estimulación de estos receptores produce taquicardia, aumentos del gasto cardíaco y de la presión arterial, disminución de la movilidad gastrointestinal y sudoración. Las personas que fuman por primera vez suelen experimentar náuseas y, en algunas ocasiones, vómitos, probablemente debido a la estimulación de los receptores sensoriales del estómago. Todos estos efectos se atenúan al irse repitiendo las dosis, mientras que los efectos centrales permanecen. La secreción de adrenalina y noradrenalina en la médula suprarrenal contribuye a los efectos cardiovasculares, y la liberación de hormona antidiurética desde la hipófisis posterior conlleva una disminución del flujo urinario.[6] La concentración plasmática de ácidos grasos libres aumenta, probablemente debido a la estimulación simpática y a la secreción de adrenalina.

Los fumadores pesan, por término medio, unos 4 kg menos que los no fumadores, debido fundamentalmente a una menor ingesta; cuando se deja de fumar se suele ganar peso debido a que se ingiere mayor cantidad de alimentos.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS

Un cigarrillo estándar contiene unos 0,8 g de tabaco y entre 9 y 17 mg de nicotina, de la que el fumador absorbe normalmente el 10%. Esta proporción varía mucho según los hábitos del fumador y el tipo de cigarrillo.

La nicotina presente en el humo de los cigarrillos se absorbe rápidamente en los pulmones, pero bastante menos en la boca o en la nasofaringe. Por ello, para que exista una absorción apreciable de nicotina es preciso inhalar el humo, y cada calada constituye un bolo de droga para el SNC. El humo de pipa o de cigarro puro es menos ácido que el de los cigarrillos, lo que hace que la nicotina se absorba preferentemente en la boca y en la nasofaringe, y no en los pulmones. La absorción es considerablemente más lenta que en el caso de la inhalación, lo que da lugar a un máximo de concentración plasmática de nicotina más tardío y de mayor duración (fig. 49.5). Un cigarrillo estándar fumado a lo largo de 10 min incrementa la concentración plasmática de nicotina hasta 15-30 ng/ml (100-200 nmol/l), concentración que se reduce aproximadamente a la mitad transcurridos 10 min y que sigue disminuyendo luego más lentamente a lo largo de las siguientes 1 o 2 h. La fase de disminución rápida se debe fundamentalmente a la redistribución de la nicotina entre la sangre y otros tejidos; la de disminución lenta a su metabolismo hepático, consistente principalmente en su oxidación a una cetona sin actividad farmacológica, la *cotinina*. Esta última presenta una larga semivida plasmática, por lo que la medida de su concentración constituye un sistema útil para determinar las pautas de consumo de tabaco. Un parche de nicotina aplicado durante 24 h provoca una elevación de la concentración plasmática de nicotina de entre 75 y 150 nmol/l a lo largo de 6 h, concentración que se mantiene relativamente estable durante aproximadamente 20 h. La administración mediante aerosoles nasales o chicles da lugar a perfiles temporales intermedios entre los obtenidos fumando y utilizando parches de nicotina.

TOLERANCIA Y DEPENDENCIA

Al igual que ocurre con otras drogas que generan dependencia, existen tres fenómenos distintos (dependencia psicológica, dependencia física y tolerancia) que contribuyen al estado global de dependencia, en el que el consumo de la droga se torna compulsivo.

La tolerancia a los efectos de la nicotina relacionados con la de los ganglios periféricos se desarrolla rápidamente, probablemente debido a la desensibilización de los nAChR. Cuando se administran dosis más altas de nicotina, esta desensibilización produce un bloqueo de la transmisión ganglionar (v. capítulo 13). La tolerancia a los efectos centrales de la nicotina (p. ej., excitación) es mucho menor que en la periferia. En los grandes fumadores tiene lugar un incremento del número de nAChR en el encéfalo (medidos como sitios de unión de nicotina) similar al que se observa tras la administración crónica de nicotina a los animales de experimentación (v. anteriormente). Dado que los efectos celulares de la nicotina disminuyen, es

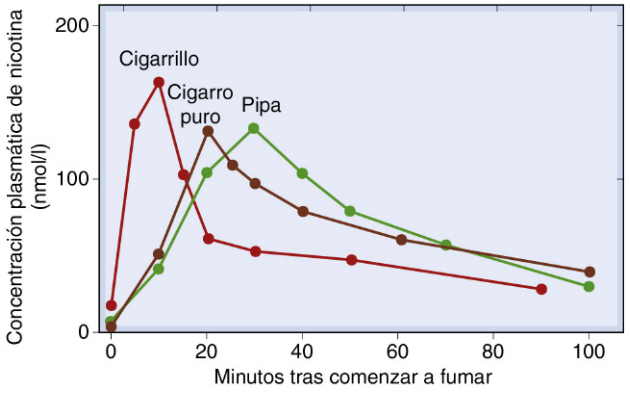


Fig. 49.5 Concentración plasmática de nicotina al fumar. Los individuos eran fumadores habituales que fumaron un cigarrillo, cigarro puro o pipa como acostumbraban a hacerlo. *(Tomado de Bowman WC, Rand M 1980 Chapter 4. In: Textbook of Pharmacology. Blackwell, Oxford.)*

[6]Esta puede ser la razón por la que en tiempos pasados los hombres fumaban mientras bebían y conversaban después de las comidas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

posible que los nuevos sitios de unión correspondan a receptores desensibilizados, más que a receptores funcionales.

La capacidad de generar adicción del tabaco se debe tanto a los efectos de la nicotina como al ritual de fumar (v. Le Foll y Goldberg, 2005). Si se les da a elegir, las ratas prefieren beber una disolución diluida de nicotina en lugar de agua, y si se instala un dispositivo con el que al presionar una palanca las ratas puedan administrarse a sí mismas una inyección con una dosis alta de nicotina, aprenden rápidamente a utilizarlo. De la misma manera, los monos a los que se ha enseñado fumar incitándolos mediante recompensas siguen haciéndolo espontáneamente aunque no haya recompensa de por medio si el tabaco que se les proporciona contiene nicotina, pero no si se les ofrece tabaco sin nicotina. De todas maneras, los seres humanos no tienden a desarrollar adicción a la nicotina administrada mediante parches, lo que sugiere que deben estar implicados otros factores, como la forma pulsátil y controlada de administración asociada al fumar.

Al igual que otras drogas que crean adicción, la nicotina excita la vía mesolímbica de recompensa e incrementa la liberación de dopamina en el núcleo *accumbens*. Los ratones manipulados genéticamente que carecen de la subunidad β2 del nAChR no experimentan el efecto recompensa de la nicotina ni su acción liberadora de dopamina, lo que confirma la importancia de los subtipos de nAChR que contienen β2 y de la liberación mesolímbica de dopamina en la respuesta a la nicotina. Al contrario que los ratones normales, no es posible inducir a estos ratones mutantes a que se administren a sí mismos nicotina, pero sí cocaína.

Al contrario que en el caso de la euforia, en la inducción de dependencia física se encuentran implicados receptores nicotínicos que contienen subunidades α5 y β4 y que están situados en la vía que une la habénula medial con el núcleo interpeduncular. Al dejar de fumar se produce en los seres humanos un síndrome de abstinencia físico. Sus características principales son un aumento de la irritabilidad, dificultad para llevar a cabo tareas psicomotoras, agresividad y alteraciones del sueño. El síndrome de abstinencia es mucho menos grave que el asociado a los opioides y puede aliviarse mediante la administración de nicotina. Dura entre 2 y 3 semanas, aunque el deseo de fumar se prolonga durante mucho más tiempo; la mayoría de las recaídas en los intentos de abandonar el tabaquismo se producen mucho tiempo después de que haya desaparecido el síndrome de abstinencia.

Farmacología de la nicotina



- En la célula, la **nicotina** actúa sobre los receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChR) incrementando la liberación de neurotransmisores y la excitación neuronal. Sus efectos centrales son bloqueados por antagonistas de estos receptores, como la **mecamilamina.**
- La nicotina produce una mezcla de efectos inhibitorios y excitantes sobre el comportamiento.
- La **nicotina** presenta propiedades de refuerzo relacionadas con el aumento de la actividad de la vía dopaminérgica mesolímbica, y en estudios con animales de experimentación se puede conseguir que estos se la autoadministren.
- Los cambios electroencefalográficos indican una respuesta de excitación, y los individuos perciben un incremento del estado de alerta, acompañado de una reducción de la ansiedad y la tensión.
- La **nicotina** facilita el aprendizaje, especialmente en situaciones de estrés.
- Los efectos periféricos de la **nicotina** se deben fundamentalmente a la estimulación ganglionar: taquicardia, aumento de la presión arterial y disminución de la motilidad gastrointestinal. El desarrollo de tolerancia frente a estos efectos es muy rápido.
- La **nicotina** se metaboliza principalmente en el hígado, en 1 o 2 h.
- Su metabolito inactivo, la cotinina, presenta una larga semivida de eliminación. La excreción urinaria de cotinina puede utilizarse para determinar las pautas de consumo de tabaco.
- La **nicotina** genera tolerancia y dependencia física y psicológica (deseo compulsivo). Los intentos de deshabituación solo tienen éxito a largo plazo aproximadamente en un 20% de los casos.
- Los tratamientos sustitutivos con **nicotina** (chicles, parches cutáneos) aumentan la probabilidad de éxito del proceso de deshabituación cuando se complementan con un asesoramiento activo.

EFECTOS NOCIVOS DEL TABAQUISMO

La esperanza de vida de los fumadores es menor que la de los no fumadores. El tabaquismo es la causa de casi el 90% de las muertes debidas a cáncer de pulmón, aproximadamente del 80% de las debidas a bronquitis y enfisema, y del 17% de las de origen cardíaco. En torno a un tercio de todas las muertes por cáncer son atribuibles al tabaquismo. Fumar es, con una gran diferencia, la principal causa evitable de muerte, y responsable de alrededor de 1 de cada 10 muertes de adultos en todo el mundo. Las muertes debidas al tabaquismo siguen aumentando. En 2011, el tabaco originó la muerte de alrededor de 6 millones de personas en el mundo (y aproximadamente 600.000 no fumadores murieron en ese mismo año como consecuencia de inhalación secundaria involuntaria); para 2030, se vaticina que las muertes alcanzarán los 10 millones de personas, debido principalmente al aumento del consumo de tabaco en Asia, África y Latinoamérica.

Los principales riesgos que presenta el tabaquismo para la salud son:

- *El cáncer, especialmente el de pulmón y tracto respiratorio superior, pero también el de esófago, páncreas y vejiga.* Se calcula que fumar 20 cigarrillos al día aumenta unas 10 veces la probabilidad de padecer cáncer de pulmón. Fumar en pipa o cigarros puros es mucho menos peligroso que fumar cigarrillos, aunque el riesgo sigue siendo apreciable. El riesgo de cáncer se debe al alquitrán y no a la nicotina. Se han observado relaciones entre variantes genéticas de las subunidades de los receptores nicotínicos y el cáncer de pulmón, si bien no se conocen con detalle los mecanismos subyacentes a estas asociaciones (v. Hung et al., 2008).
- *Enfermedad coronaria cardíaca y otras formas de enfermedad vascular periférica.* La mortalidad en varones con edades comprendidas entre 55 y 64 años debida a trombosis coronaria es alrededor del 60% mayor en los que fuman 20 cigarrillos al día que en los no fumadores. Aunque el aumento del riesgo es menor que en el caso del cáncer de pulmón, el número de muertes asociadas con el tabaquismo es mayor, debido a la alta incidencia de las enfermedades coronarias. Otros tipos de enfermedades vasculares (p. ej., ictus, claudicación intermitente y gangrena diabética) también presentan una estrecha relación con el tabaquismo. Sin embargo, no se ha conseguido demostrar la existencia de una

relación causal entre la nicotina y las enfermedades cardiovasculares. De hecho, se cree que la utilización de los preparados que contienen nicotina y que se utilizan para ayudar a los fumadores a abandonar el hábito no suponen ningún riesgo para la salud. El monóxido de carbono (v. más adelante) sí que podría constituir un factor de riesgo. A pesar de ello, no se observa un aumento claro de la incidencia de enfermedad isquémica cardíaca entre los fumadores de pipa y cigarros puros, pese a que fumando de esta manera se alcanzan concentraciones sanguíneas de nicotina y carboxihemoglobina parecidas a las que producen los cigarrillos; por ello, se piensa que deben existir otros factores responsables del alto riesgo de estos últimos.

- La *enfermedad pulmonar obstructiva crónica* (EPOC; v. capítulo 28) es un problema sanitario a nivel mundial. Su principal causa es el consumo de cigarrillos. Dejar de fumar hace que la progresión de esta enfermedad sea más lenta. Por otra parte, la bronquitis, un proceso inflamatorio de la membrana mucosa de los bronquios, es mucho más frecuente en fumadores que en no fumadores. Estos efectos se deben probablemente al alquitrán y a otros agentes irritantes, más que a la propia nicotina.
- *Efectos nocivos durante el embarazo.* Fumar, especialmente durante la segunda mitad del embarazo, reduce de forma significativa el peso del neonato (alrededor de un 8% en mujeres que fuman 25 o más cigarrillos diarios durante el embarazo) y aumenta la mortalidad perinatal (aproximadamente un 28% en niños nacidos de madres que fuman durante la segunda mitad del embarazo). Existen datos que demuestran que los niños nacidos de madres fumadoras presentan un retraso del desarrollo físico y mental durante al menos 7 años. Al alcanzar la edad de 11 años, esta diferencia deja de ser significativa. Aunque estos efectos del tabaquismo son detectables, son de mucha menor magnitud que los efectos de otros factores, como la clase social y el orden de nacimiento. Existen otras complicaciones del embarazo que aparecen con más frecuencia en mujeres fumadoras, como son el aborto espontáneo (que aumenta entre un 30 y un 70% debido al tabaquismo), el parto prematuro (alrededor de un 40% más frecuente) y la placenta previa (aumenta entre un 25 y un 90%). La nicotina se excreta en la leche en cantidad suficiente como para provocar taquicardia en el lactante.

Las sustancias que probablemente producen estos efectos nocivos son:

- Alquitrán y otros irritantes, como el dióxido de nitrógeno y el formaldehído. El alquitrán del humo del tabaco contiene muchos hidrocarburos carcinógenos conocidos, así como promotores de tumores, ambos responsables del alto riesgo de cáncer. Es probable que el conjunto de sustancias irritantes sea también la causa del aumento de la incidencia de bronquitis y enfisema.
- La nicotina es probablemente la que origina el retraso del desarrollo fetal, debido a sus propiedades vasoconstrictoras.
- Monóxido de carbono. El humo del tabaco contiene aproximadamente un 3% de monóxido de carbono. El monóxido de carbono tiene una gran afinidad por la hemoglobina, y el contenido de oxihemoglobina de la sangre de individuos fumadores es de alrededor del 2,5% (frente a un 0,4% en los no fumadores que viven en ciudades). En los grandes fumadores, hasta el 15% de la hemoglobina se encuentra carboxilada, una concentración que afecta al desarrollo fetal en las ratas. La hemoglobina fetal presenta mayor afinidad por el monóxido de carbono que la hemoglobina de los adultos, por lo que la proporción de carboxihemoglobina es aún mayor en la sangre fetal que en la sangre materna.
- El incremento del estrés oxidativo puede ser causa de aterogénesis (capítulo 23) y de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (capítulo 28).

OTROS EFECTOS DEL TABAQUISMO

La enfermedad de Parkinson es aproximadamente el doble de frecuente en no fumadores que en fumadores. Es posible que esto refleje un efecto protector de la nicotina. La colitis ulcerosa parece ser una enfermedad de no fumadores. Los fumadores que han abandonado el hábito presentan un alto riesgo de desarrollar colitis ulcerosa, mientras que los individuos que menor riesgo presentan son los fumadores. Esto indica que fumar cigarrillos puede prevenir el inicio de la colitis ulcerosa. Por el contrario, fumar tiende a agravar los síntomas de la enfermedad de Crohn. Unos informes preliminares que indicaban que la enfermedad de Alzheimer podría ser menos frecuente en fumadores no han sido confirmados; de hecho, parece que fumar puede aumentar el riesgo de enfermedad de Alzheimer en determinados grupos genéticos.

Efectos del tabaquismo

- El tabaquismo es la causa de más del 10% de fallecimientos mundiales anuales, debido principalmente a:
  - Cáncer, especialmente de pulmón, estando el 90% de los casos de este último relacionados con el tabaquismo; el agente causal es el alquitrán, que tiene propiedades carcinógenas.
  - Bronquitis crónica; debida sobre todo al alquitrán.
- Fumar durante el embarazo reduce el peso al nacer y retrasa el desarrollo del niño. También incrementa la incidencia de abortos y la mortalidad perinatal. La **nicotina** y, tal vez, el monóxido de carbono son los agentes causales.
- La incidencia de enfermedad de Parkinson es menor en fumadores que en no fumadores.

MÉTODOS FARMACOLÓGICOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA DEPENDENCIA DE LA NICOTINA

La mayoría de los fumadores desean abandonar el hábito, pero pocos lo consiguen.[7] Las clínicas de deshabituación más exitosas consiguen unas tasas de éxito de alrededor del 25% (porcentaje de pacientes que siguen sin fumar transcurrido 1 año desde el inicio del tratamiento) utilizando una combinación de estrategias psicológicas y farmacológicas. Los tratamientos farmacológicos más importantes son el **tratamiento sustitutivo con nicotina,** la **vareniclina** y el **bupropión** (utilizado originalmente para el tratamiento de la depresión; v. capítulo 47, tabla 47.2).

El tratamiento sustitutivo con nicotina se utiliza principalmente para ayudar a los pacientes a abandonar el hábito mediante la reducción del deseo compulsivo y de los síntomas físicos de abstinencia. Como el efecto de la nicotina es de corta duración y no se absorbe bien a través del tracto gastrointestinal, se administra en forma de chicles, pastillas para chupar y aerosoles orales o

[7]Sigmund Freud intentó dejar de fumar cigarros puros durante 45 años, antes de morir de cáncer de la cavidad oral a los 83 años.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

nasales, que pueden ser utilizados varias veces al día, o también mediante parches transdérmicos que se sustituyen a diario.[8]

Estos preparados presentan diversos efectos adversos, especialmente náuseas y calambres gastrointestinales, tos, insomnio y dolores musculares. Existe el peligro de que la nicotina provoque espasmos coronarios en pacientes con enfermedades cardíacas. Los parches transdérmicos pueden causar irritación local y prurito. Si se combina con asesoramiento profesional y tratamientos de apoyo, la estrategia sustitutiva duplica aproximadamente la probabilidad de que los pacientes abandonen el hábito de fumar con éxito. La nicotina por sí sola, sin asesoramiento ni apoyo, no es más eficaz que el placebo. En Suecia se promueve la utilización de «tabaco sin humo», y la mortalidad relacionada con el tabaquismo es mucho menor que en cualquier otra parte de Europa o en Norteamérica.

Se cree que los subtipos de nAChR que contienen subunidades $\alpha4\beta2$ son los mediadores de las propiedades gratificantes del consumo de tabaco, lo que daría pie a desarrollar agonistas selectivos que podrían actuar como sustitutos de la nicotina provocando menos efectos adversos que esta última. La vareniclina es un agonista parcial del subtipo $\alpha4\beta2$ de nAChR y actúa también sobre otros subtipos con eficacia variable. Al ser un agonista parcial, proporciona algo de efecto sustitutivo y al mismo tiempo bloquea el efecto recompensa de fumar. Es eficaz para evitar las recaídas, pero ha generado dudas por la posibilidad de que induzca a pensamientos suicidas, intentos de suicidio, agresiones y homicidios. De todas maneras, en un extenso estudio retrospectivo (Gunnell et al., 2009) no se ha constatado un aumento de la incidencia de suicidios ni de pensamientos suicidas tras la administración de vareniclina en comparación con otros tratamientos de deshabituación tabáquica.

El bupropión (v. capítulo 47) es un antagonista nicotínico. Puede actuar también aumentando la actividad de la dopamina en el núcleo *accumbens,* ya que bloquea débilmente la recaptación de dopamina y noradrenalina, pero no está claro si este efecto justifica su eficacia en el tratamiento de la dependencia de la nicotina. Se suele administrar en forma de comprimidos de liberación lenta. Parece que es tan eficaz como los tratamientos sustitutivos con nicotina, incluso en pacientes no deprimidos, y presenta menos efectos adversos que estos. Sin embargo, el bupropión reduce el umbral de convulsión, por lo que no debe ser prescrito si existen otros factores de riesgo de convulsiones (incluida la administración de otros fármacos que reduzcan también el umbral de convulsión). También está contraindicado si existen antecedentes de trastornos alimentarios o de comportamiento bipolar, y debe ser utilizado con precaución en pacientes con enfermedades hepáticas o renales. Debido a estos problemas, la nicotina sigue siendo el tratamiento de elección en la mayoría de las ocasiones.

Aunque en ensayos clínicos y mediante la comparación con placebo se ha demostrado la ineficacia de un método desarrollado ya hace tiempo en el que el organismo producía anticuerpos que se unían a la nicotina y la inactivaban, se sigue teniendo la esperanza de que la utilización de virus modificados genéticamente pueda inducir concentraciones de anticuerpos suficientemente elevadas como para que este método sea eficaz.

ETANOL

Si nos atenemos a los moles consumidos, el consumo de etanol es enormemente superior al de cualquier otra droga. El contenido de etanol de diversas bebidas oscila entre aproximadamente el 2,5% (cervezas de bajo grado alcohólico) y el 55% (licores fuertes), y el contenido de una copa normal es tal que la cantidad de etanol está comprendida entre 8 y 12 g (0,17-0,26 moles). Su baja potencia farmacológica se pone de manifiesto en el rango de concentraciones plasmáticas necesario para que se detecten sus efectos: en concentraciones de alrededor de 10 mmol/l (46 mg/100 ml) produce efectos muy leves, pero una concentración 10 veces superior puede resultar mortal. El consumo medio de etanol per cápita en el Reino Unido se duplicó entre 1970 y 2007, y ha disminuido levemente desde entonces. Los cambios principales han sido un aumento del consumo de vino en detrimento de la cerveza entre los adultos, un aumento del consumo en el hogar y una tendencia creciente al consumo abusivo de alcohol en fiestas multitudinarias, especialmente entre los jóvenes.

Por cuestiones prácticas, el consumo de etanol se suele expresar en forma de unidades. Una unidad equivale a 8 g (10 ml) de etanol, y es la cantidad que contiene media pinta de cerveza de grado alcohólico normal, una copa de licor o un vaso pequeño de vino. De acuerdo con los riesgos para la salud que se exponen más adelante, se recomienda consumir una cantidad máxima de 21 a 28 unidades semanales en el caso de los hombres, y de 14 a 21 unidades en el caso de las mujeres. Se estima que en el Reino Unido aproximadamente un 33% de los hombres y un 13% de las mujeres superan estas cifras. El gasto anual en bebidas es de 15.000 millones de libras esterlinas, lo que proporciona al Estado unos ingresos por impuestos de alrededor de 9.000 millones. Los costes sanitarios asociados ascienden a 3.000 millones de libras, y los costes sociales a 8.000 millones, debido a delitos y a conductas perturbadoras, más otros 2.000 millones atribuibles al absentismo laboral. Los gobiernos de la mayor parte de los países desarrollados están tratando de poner freno al consumo de alcohol.

Una excelente revisión sobre todos los aspectos del alcohol y del alcoholismo es la publicada por Spanagel (2009).

EFECTOS FARMACOLÓGICOS DEL ETANOL

Efectos sobre las neuronas del sistema nervioso central

El etanol ejerce sus principales efectos sobre el SNC (v. revisión de Spanagel, 2009), en donde sus acciones depresoras se parecen a las de los anestésicos volátiles (capítulo 41). El efecto del etanol sobre las células es de naturaleza depresora, aunque incrementa la actividad neuronal (probablemente mediante desinhibición) en algunas regiones del SNC, entre ellas la vía dopaminérgica mesolímbica implicada en el efecto recompensa. Los principales efectos celulares agudos del etanol que se producen en las concentraciones alcanzadas en el consumo habitual de alcohol en los seres humanos (5-100 mmol/l) son:

- Incremento de los efectos inhibitorios del GABA y de la glicina.
- Inhibición de la entrada de Ca^{2+} a través de los canales de calcio controlados por voltaje.
- Activación de determinados tipos de canales de K^+.
- Inhibición de la función de los receptores inótropos de glutamato.
- Inhibición del transporte de adenosina.

Estos aspectos han sido revisados por Harris et al. (2008).

El etanol potencia la acción del GABA sobre los receptores $GABA_A$ de manera parecida a las benzodiacepinas (v. capítulo 44). Sin embargo, su efecto es menor y menos consistente que el de estas últimas, y no se ha demostrado que ejerza un efecto claro en la transmisión sináptica inhibitoria en el SNC. Es posible que esto se deba a que el etanol actúe solamente sobre algunos subtipos del receptor $GABA_A$ (v. capítulo 38). Todavía no se sabe con certeza qué subtipos de los receptores $GABA_A$ son sensibles al etanol, si bien los que contienen subunidades δ

[8]Los cigarrillos electrónicos son en realidad inhaladores que simulan cigarrillos verdaderos en cuanto a su aspecto y forma de utilizarlos. La dosis de nicotina suministrada/inhalada es variable, y su eficacia todavía no está demostrada.

parecen ser importantes. Puede que el etanol actúe también presinápticamente favoreciendo la liberación de GABA. El **flumacenilo,** un agonista inverso de las benzodiacepinas (v. capítulo 44), contrarresta los efectos depresores del etanol en el SNC mediante una interacción no competitiva en los receptores $GABA_A$. La utilización del flumacenilo para tratar la intoxicación y la dependencia de etanol no se ha popularizado por diversos motivos. Como el flumacenilo es un agonista inverso (v. capítulo 2) de los receptores de benzodiacepinas, puede provocar convulsiones, y podría causar también un aumento del consumo de alcohol e incrementar consiguientemente las manifestaciones tóxicas a largo plazo.

El etanol incrementa de forma consistente la actividad de los receptores de glicina. Este efecto se debe probablemente a la interacción directa del etanol con la subunidad α1 del receptor de glicina, así como a efectos indirectos mediados por la activación de la PKC. El etanol también puede potenciar la liberación de glicina en las terminaciones nerviosas.

El etanol reduce la liberación de neurotransmisores en respuesta a la despolarización de las terminaciones nerviosas, al inhibir la apertura de los canales de calcio sensibles al voltaje en las neuronas. También reduce la excitabilidad neuronal al activar canales de K^+ rectificadores de entrada activados por la proteína G (GIRK), así como al potenciar la actividad de los canales de potasio activados por calcio (BK).

En concentraciones que producen efectos depresores del SNC *in vivo,* el etanol inhibe los efectos excitadores del glutamato. La activación de los receptores NMDA es inhibida por concentraciones de etanol inferiores a las que son necesarias para afectar a los receptores AMPA (v. capítulo 38). Otro efecto del etanol es el incremento de los efectos excitadores debidos a la activación de receptores nAChR y $5\text{-}HT_3$. La aportación relativa de cada uno de estos efectos a la acción global del etanol sobre el funcionamiento del SNC no está clara.

Los efectos depresores del etanol sobre el funcionamiento neuronal se parecen a los que produce la adenosina cuando actúa sobre los receptores A_1 (v. capítulo 16). En sistemas de cultivo celular, el etanol aumenta la concentración extracelular de adenosina al inhibir su recaptación, y existen datos que indican que la inhibición del transporte de adenosina puede ser la causa de algunos de sus efectos sobre el SNC (Meléndez y Kalivas, 2004).

Los opioides endógenos también desempeñan algún papel en los efectos del etanol sobre el SNC, porque en estudios llevados a cabo tanto en animales de experimentación como en seres humanos se ha demostrado que la **naltrexona,** un antagonista de los receptores de opioides, reduce los efectos gratificantes asociados al etanol.

Efectos sobre el comportamiento

Los efectos de la intoxicación aguda por etanol en los seres humanos son bien conocidos, y consisten en habla desarticulada, descoordinación motora, aumento de la confianza en uno mismo y euforia. El efecto sobre el estado de ánimo varía según los individuos y, aunque la mayoría se vuelven más extrovertidos, otros se retraen y se tornan hoscos. Cuando la intoxicación es más intensa, el estado de ánimo tiende a hacerse muy lábil, con euforia y melancolía, agresión y sumisión, que a menudo ocurren de forma sucesiva. La relación entre el alcohol y la violencia está bien establecida.

El etanol altera la coordinación intelectual y motora, así como la discriminación sensorial, pero el individuo no suele ser consciente de ello. Por ejemplo, se pidió a conductores de autobús que circulasen por un hueco cuya anchura habían seleccionado previamente ellos mismos, intentando que fuese la mínima necesaria como para que el vehículo pudiese pasar; la ingestión de etanol no solamente aumentó la frecuencia con la que los conductores chocaron con las barreras laterales, sino que las anchuras de paso seleccionadas fueron menores, muchas veces inferiores a la anchura del propio autobús.

Se han llevado a cabo considerables esfuerzos para determinar los efectos del etanol sobre la conducción de vehículos en circunstancias de la vida real, en lugar de en condiciones experimentales. En un estudio llevado a cabo en EE. UU. con conductores urbanos, se observó que las concentraciones sanguíneas de etanol de hasta 50 mg/100 ml (10,9 mmol/l) no afectaban a la probabilidad de estar involucrado en un accidente; con 80 mg/100 ml (17,4 mmol/l), la probabilidad se multiplicaba aproximadamente por cuatro, y con 150 mg/100 ml (32,6 mmol/l) era 25 veces mayor. En el Reino Unido es ilegal conducir con concentraciones de etanol en sangre superiores a 80 mg/100 ml.

La relación entre la concentración plasmática de etanol y su efecto es muy variable. Una concentración determinada produce un efecto más acusado cuando está aumentando que cuando se ha estabilizado o está disminuyendo. Los bebedores habituales desarrollan un grado estimable de tolerancia celular, por lo que requieren una mayor concentración plasmática de etanol para obtener un determinado efecto. En un determinado estudio se observó una «intoxicación evidente» (valorada mediante una serie de pruebas de evaluación del habla, del caminar, etc.) en un 30% de individuos con concentraciones entre 50 y 100 mg/100 ml, y en un 90% de los que presentaban más de 150 mg/100 ml. A partir de 400 mg/dl se suele producir el coma, y cuando la concentración excede los 500 mg/100 ml, la probabilidad de muerte por insuficiencia respiratoria es muy elevada.

El etanol acentúa de forma muy importante los efectos depresores del SNC de otros fármacos, lo que en algunas ocasiones puede resultar muy peligroso; entre ellos se encuentran las benzodiacepinas, los antidepresivos, los antipsicóticos y los opioides.

Neurotoxicidad

Además de los efectos agudos del etanol sobre el sistema nervioso, su administración crónica provoca también lesiones neurológicas irreversibles (v. Harper y Matsumoto, 2005). Esto puede ser debido al propio etanol, a metabolitos como el acetaldehído o los ésteres de ácidos grasos, o a déficits dietéticos (p. ej., de tiamina) que son muy frecuentes en individuos alcohólicos. Se cree que el consumo abusivo intermitente propio de las fiestas organizadas en torno al alcohol es más nocivo, debido probablemente a las altas concentraciones cerebrales que se alcanzan en estos casos y a la reiteración de fases de abstinencia entre las borracheras. Los grandes bebedores padecen muchas veces convulsiones, y pueden desarrollar una demencia irreversible y anomalías motoras asociadas a adelgazamiento de la corteza cerebral (que se traduce en una dilatación de los ventrículos) identificable en los estudios de neuroimagen. También se puede observar degeneración del vermis cerebeloso, de los cuerpos mamilares y de otras regiones cerebrales específicas, así como neuropatía periférica.

Efectos sobre otros sistemas

El principal efecto agudo del etanol sobre el sistema cardiovascular es la vasodilatación cutánea, de origen central, que produce una sensación de calor, pero que en realidad provoca la pérdida del mismo.[9] Paradójicamente, existe una correlación positiva entre el consumo de etanol y la hipertensión, posiblemente porque su abstinencia incrementa la actividad simpática. Los efectos beneficiosos de una ingesta moderada de alcohol sobre el funcionamiento cardiovascular se abordan más adelante.

La diuresis es un efecto bien conocido del etanol. Se debe a la inhibición de la secreción de hormona antidiurética y da lugar a un rápido desarrollo de tolerancia, por lo que la diuresis no es

[9]La imagen de un gran perro San Bernardo con un barrilete de coñac colgando del cuello para reanimar a víctimas de aludes de nieve es una fabulación del pintor inglés Edwin Landseer, que en 1820 pintó el cuadro «Mastines alpinos socorriendo a un viajero desamparado». Dado su excelente sentido del olfato, estos perros fueron muy útiles para buscar personas enterradas en la nieve, pero el haberles llevado coñac no hubiese hecho sino agravar las pérdidas de calor de las víctimas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

persistente. La secreción de oxitocina se ve inhibida de forma parecida, lo que puede retrasar el parto.

El etanol incrementa la secreción salival y la gástrica, de lo que probablemente deriva la costumbre en ciertas culturas de tomar una copa de vino de Jerez antes de las comidas. Sin embargo, el consumo abusivo de licores lesiona directamente la mucosa gástrica y da lugar a gastritis crónica. Esto, unido al incremento de la secreción de ácido, es la causa de la alta incidencia de hemorragias digestivas entre los alcohólicos. La depresión del SNC predispone a las neumonías por aspiración y a la formación de abscesos pulmonares. Las pancreatitis agudas se pueden tornar crónicas, con formación de seudoquistes (acumulaciones de líquido en el saco peritoneal), malabsorción de grasas y, finalmente, pérdida funcional de células B y diabetes mellitus insulinodependiente.

El etanol produce múltiples efectos sobre el sistema endocrino. En concreto, incrementa la producción de hormonas esteroideas suprarrenales mediante la estimulación de la secreción de adrenocorticotropina por parte de la hipófisis anterior. Sin embargo, el incremento de la concentración plasmática de hidrocortisona que suelen padecer los alcohólicos (y que da lugar a un «seudosíndrome de Cushing» (capítulo 33) se debe, en parte, a la inhibición del metabolismo hepático de la hidrocortisona inducida por el etanol.

Los efectos tóxicos sobre los músculos se ven exacerbados por las convulsiones y la inmovilidad prolongada; la miositis grave («rabdomiólisis») con mioglobinuria es causa, en ocasiones, de insuficiencia renal aguda. La toxicidad crónica afecta fundamentalmente al músculo cardíaco, lo que da lugar a miocardiopatía alcohólica y a insuficiencia cardíaca crónica.

El consumo crónico de etanol también puede provocar inmunodepresión, con el consiguiente aumento de la incidencia de infecciones como neumonías (es importante que los alcohólicos crónicos sean vacunados frente al neumococo) e incremento del riesgo de cáncer, especialmente de boca, laringe y esófago.

Los hombres alcohólicos presentan muchas veces disfunción eréctil y muestran signos de feminización. Esto está relacionado en parte con anomalías de la síntesis de esteroides en los testículos, pero también se debe a la inducción de las enzimas microsómicas hepáticas por el etanol y, por tanto, a la mayor velocidad de inactivación de la testosterona.

Efectos del etanol sobre el hígado

Junto con las lesiones cerebrales, las lesiones hepáticas son las consecuencias más graves y frecuentes a largo plazo del consumo excesivo de etanol (v. Lieber, 1995). El aumento de la acumulación de grasa (hígado graso) progresa hacia hepatitis (es decir, inflamación del hígado) y, finalmente, hacia necrosis y fibrosis hepáticas irreversibles. La cirrosis es un cuadro terminal con fibrosis extensa y focos de regeneración hepática, generando zonas que no están correctamente «conectadas» a los sistemas sanguíneo y biliar. La derivación del flujo sanguíneo portal para circunvalar el hígado cirrótico causa con frecuencia varices esofágicas, que suponen un peligro de hemorragia súbita con fatales consecuencias. Tanto en ratas como en seres humanos, una única dosis grande de etanol es suficiente como para dar lugar a la acumulación de grasa en el hígado. El mecanismo es complejo, y los factores principales son los siguientes:

- Aumento de la liberación de ácidos grasos del tejido adiposo, debido al aumento del estrés, que da lugar a activación simpática.
- Anomalías de la oxidación de los ácidos grasos por la sobrecarga metabólica impuesta por el propio etanol.

Junto con el consumo crónico de etanol, muchos otros factores contribuyen a las lesiones hepáticas. Uno es la malnutrición, que se debe a que gran parte de las necesidades calóricas de los individuos alcohólicos se ven satisfechas por el propio etanol. La cantidad de 300 g de etanol (el contenido en una botella de whisky) proporciona unas 2.000 kcal, pero, a diferencia de una dieta normal, no aporta vitaminas, aminoácidos ni ácidos grasos. El déficit de tiamina es un factor importante en el desarrollo de las lesiones neurológicas crónicas.

La incidencia global de hepatopatía crónica depende del consumo acumulado de alcohol a lo largo de muchos años. Las elevaciones de la concentración plasmática de la enzima hepática γ-glutamiltranspeptidasa (marcador de la inducción del citocromo P450 [CYP]; capítulo 9) alertan sobre la presencia de lesiones hepáticas relacionadas con el alcohol, aunque no son específicas del etanol.

Efectos sobre el metabolismo de los lípidos, la función plaquetaria y la ateroesclerosis

Beber con moderación reduce la mortalidad por cardiopatía coronaria, y este efecto máximo (aproximadamente una reducción del 30% de la mortalidad total) se alcanza con un consumo de 2-3 unidades diarias (v. Groenbaek et al., 1994). Este efecto es mucho más pronunciado (reducción > 50%) en varones con altas concentraciones plasmáticas de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (v. capítulo 23).[10] Casi todos los estudios indican que el factor esencial es el propio etanol y no una bebida concreta como el vino tinto.

Se han propuesto dos posibles mecanismos. El primero está relacionado con los efectos del etanol sobre las lipoproteínas plasmáticas que transportan el colesterol y otros lípidos en la sangre (v. capítulo 23). Los estudios epidemiológicos, así como los llevados a cabo con voluntarios, han demostrado que la administración diaria de etanol, en dosis que no producen efectos evidentes sobre el SNC, puede elevar en el plazo de unas semanas la concentración plasmática de lipoproteínas de alta densidad, con el consiguiente efecto protector frente a la formación de placas de ateroma.

Es posible que el etanol también proteja frente a la cardiopatía isquémica mediante la inhibición de la agregación plaquetaria. Este efecto se produce con concentraciones similares a las alcanzadas con un consumo normal en el ser humano (10-20 mmol/l), y se debe probablemente a la inhibición de la formación de ácido araquidónico a partir de fosfolípidos. En los seres humanos, la magnitud de este efecto depende en gran medida de la ingesta de grasas, y aún no se sabe qué importancia clínica puede tener.

Efectos del etanol sobre el desarrollo fetal

Los efectos adversos del consumo de etanol sobre el desarrollo fetal se conocen desde principios de la década de los setenta, cuando se acuñó el término *síndrome alcohólico fetal* (SAF).

El SAF se caracteriza por:

- Anomalías del desarrollo facial, con ojos muy separados, hendiduras palpebrales cortas y pómulos pequeños.
- Disminución del perímetro craneal.
- Retraso del crecimiento.
- Retraso mental y anomalías del comportamiento, generalmente con hiperactividad y dificultades para integrarse socialmente.
- Otras anomalías anatómicas, que pueden ser de carácter grave o leve (p. ej., anomalías cardíacas congénitas, malformaciones de los ojos y las orejas).

Existe también un trastorno más leve denominado *trastorno del desarrollo neurológico relacionado con el alcohol* (TDNRA), que se caracteriza por problemas de comportamiento y déficits cognitivos y motores, todo esto muchas veces asociado a un tamaño

[10]Este efecto beneficioso de beber moderadamente solamente compensa el riesgo de otros efectos adversos (p. ej., accidentes, cáncer, hepatopatías) en hombres mayores de 45 años y en mujeres mayores de 55.

cerebral menor de lo normal. El SAF afecta a 3 de cada 1.000 nacidos vivos, y a alrededor de un 30% de los niños nacidos de madres alcohólicas. Es raro cuando la madre bebe menos de unas cinco unidades diarias, y es especialmente común en bebedoras que ingieren esporádicamente grandes cantidades de alcohol, que dan lugar a concentraciones máximas muy altas. El TDNRA es tres veces más frecuente. Aunque no existe un umbral de seguridad bien definido, no hay datos que indiquen que cantidades inferiores a unas dos unidades diarias puedan ser nocivas. No existe tampoco una fase crítica del embarazo durante la cual el consumo de etanol sea especialmente peligroso para el desarrollo de SAF, aunque hay un estudio en el que se sugiere que existe una correlación entre la incidencia del SAF y el consumo de etanol en las primeras semanas del embarazo, incluso antes de que este se conozca, lo que implicaría que no deberían abstenerse de consumir alcohol abusivamente solamente las mujeres embarazadas, sino también aquellas que puedan estarlo. Los experimentos en ratas y ratones indican que los efectos sobre el desarrollo facial pueden producirse en fases muy tempranas del embarazo (hasta las 4 semanas en seres humanos), mientras que los efectos sobre el desarrollo cerebral se producen de forma más tardía (hasta las 10 semanas).

Efectos del etanol

- El consumo de **etanol** se suele expresar en unidades de 10 ml (8 g) de **etanol** puro. El consumo per cápita en el Reino Unido es de más de 10 l/año.
- El **etanol** actúa como depresor general del sistema nervioso central, de forma parecida a los anestésicos volátiles, y da lugar a los conocidos efectos de la intoxicación aguda.
- Se han propuesto varios mecanismos celulares: la potenciación de los efectos del GABA y la glicina, la inhibición de la apertura de los canales de calcio, la activación de los canales de potasio y la inhibición de los receptores de glutamato de tipo NMDA.
- Concentraciones plasmáticas eficaces:
  - Umbral de los efectos: alrededor de 20 mg/100 ml (5 mmol/l).
  - Intoxicación grave: alrededor de 150 mg/100 ml.
  - Muerte por insuficiencia respiratoria: alrededor de 500 mg/100 ml.
- Los principales efectos periféricos son diuresis autolimitada (disminución de la secreción de hormona antidiurética), vasodilatación cutánea y retraso del parto (disminución de la secreción de oxitocina).
- Los grandes bebedores y los que lo hacen ocasionalmente pero en grandes cantidades pueden padecer degeneración neurológica, con demencia y neuropatías periféricas.
- El consumo de etanol provoca a largo plazo hepatopatías, que conducen finalmente a cirrosis e insuficiencia hepática.
- El consumo moderado de **etanol** ejerce un efecto protector frente a la cardiopatía isquémica.
- El consumo excesivo durante el embarazo altera el desarrollo del feto, que es de pequeño tamaño y presenta un desarrollo facial anormal, así como otras anomalías físicas y retraso mental.
- El **etanol** produce dependencia física, dependencia psicológica y tolerancia.
- Entre los fármacos utilizados para el tratamiento del alcoholismo se encuentran el **disulfiram** (inhibidor de la aldehído deshidrogenasa), la **naltrexona** (antagonista opioide) y el **acamprosato** (antagonista de los receptores NMDA). También se utilizan el **topiramato** y el **bupropión.**

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS

Metabolismo del etanol

El etanol se absorbe rápidamente, y una cantidad considerable se absorbe ya en el propio estómago. Un porcentaje importante se elimina mediante metabolismo hepático de primer paso. El metabolismo hepático del etanol se caracteriza por una cinética de saturación (v. capítulos 9 y 10) con concentraciones relativamente bajas de etanol, por lo que la fracción eliminada disminuye a medida que asciende la concentración que llega al hígado. Por ello, si la absorción del etanol es rápida y la concentración en la vena porta elevada, la mayoría del mismo pasa a la circulación sistémica, mientras que, si la absorción es lenta, se elimina una mayor cantidad mediante metabolismo de primer paso. Esta es la razón por la que la ingestión de etanol con el estómago vacío da lugar a un efecto farmacológico más intenso. El etanol se distribuye rápidamente en el agua corporal, con una velocidad de redistribución que depende principalmente del flujo sanguíneo de cada tejido, como sucede con los anestésicos volátiles (v. capítulo 41).

El etanol se metaboliza en un 90%, y el 5-10% restante se excreta intacto por el aire espirado y la orina. Esta fracción carece de importancia farmacológica, pero es el fundamento de las pruebas que sirven para estimar la concentración sanguínea de etanol determinando el contenido de este último en orina o en aire espirado. La relación entre las concentraciones de etanol en sangre y en aire alveolar, medida esta última al final de una espiración profunda, es relativamente constante; una concentración sanguínea de 80 mg/100 ml corresponde a 35 μg/100 ml en aire espirado, y esta es la base de las pruebas de análisis del aliento. La concentración en orina es más variable y predice la concentración sanguínea con menor exactitud.

El metabolismo del etanol se produce prácticamente en su totalidad en el hígado, mediante una vía consistente en oxidaciones sucesivas, produciendo primero acetaldehído y finalmente ácido acético (fig. 49.6). Como es frecuente que el etanol se consuma en grandes cantidades (en comparación con la mayor parte de los fármacos), no siendo raro que se ingieran entre 1 y 2 moles diarios, constituye una carga importante para los sistemas oxidantes hepáticos. La oxidación de 2 moles de etanol requiere aproximadamente 1,5 kg del cofactor dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD^+). En un adulto normal, la disponibilidad de NAD^+ limita la velocidad de oxidación del etanol a 8 g/h aproximadamente, independientemente de la concentración de etanol (fig. 49.7), lo que hace que el proceso responda a una cinética de saturación (capítulo 10). También da lugar a que el etanol y otros sustratos metabólicos compitan por el NAD^+ disponible, lo que puede ser una de las razones de la hepatotoxicidad del etanol (v. capítulo 57). El metabolito intermedio, el acetaldehído, es una sustancia reactiva y tóxica, que también podría colaborar en la hepatotoxicidad. Se produce asimismo un pequeño grado de esterificación con varios ácidos grasos en los tejidos, unos ésteres que podrían participar en la toxicidad a largo plazo.

La *alcohol deshidrogenasa* es una enzima citoplasmática soluble, presente casi exclusivamente en los hepatocitos, y que oxida el etanol, reduciendo al mismo tiempo NAD^+ a NADH (v. fig. 49.6). El metabolismo del etanol hace que se reduzca el cociente entre NAD^+ y NADH, lo que acarrea otras consecuencias metabólicas (p. ej., el aumento del lactato y la ralentización del ciclo de Krebs). La limitación del metabolismo del etanol debida a la lentitud del proceso de regeneración de NAD^+ ha llevado a buscar un producto «antiembriaguez» que funcionara regenerando el NAD^+ a partir del NADH. Una sustancia de este tipo es la fructosa, que se reduce por acción de una enzima que necesita NADH. La fructosa administrada en dosis altas produce un aumento detectable de la velocidad del metabolismo del etanol, aunque insuficiente para que ejerza un efecto útil en la celeridad con que se recupera la sobriedad.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

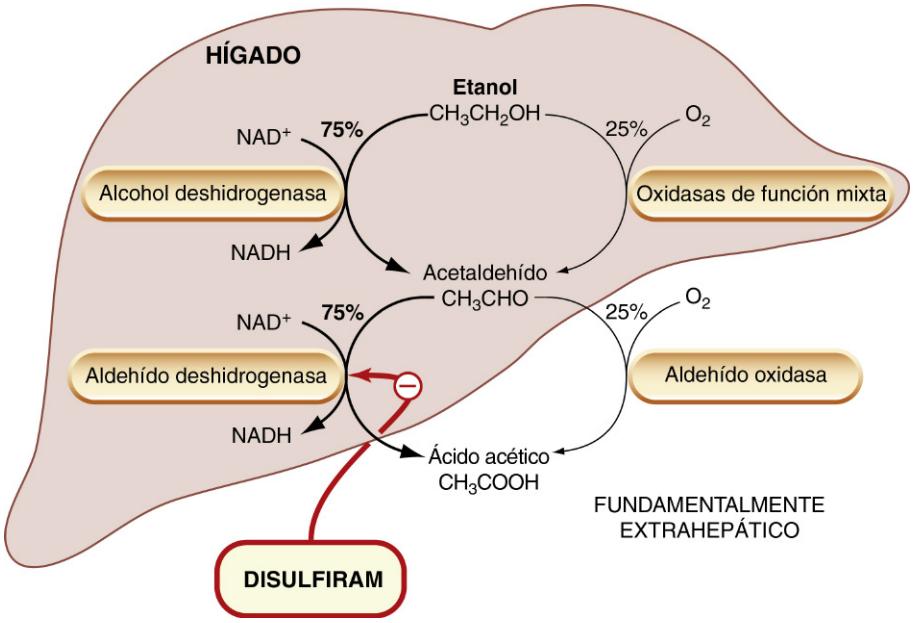


Fig. 49.6 **Metabolismo del etanol.** NAD, dinucleótido de nicotinamida y adenina.

Normalmente solo una pequeña parte del etanol se metaboliza por el sistema microsómico de oxidasas de función mixta (v. capítulo 9), pero en los alcohólicos este sistema se encuentra inducido. El etanol puede afectar al metabolismo de otras sustancias que son metabolizadas por el sistema de oxidasas de función mixta (p. ej., **fenobarbital, warfarina** y **esteroides**), y ejerce inicialmente un efecto inhibitorio sobre el metabolismo debido a la competición, al que sigue un efecto potenciador debido al proceso de inducción enzimática.

Casi todo el acetaldehído que se produce se convierte en acetato en el hígado mediante la acción de la enzima *aldehído deshidrogenasa* (v. fig. 49.6). Normalmente solo una pequeña parte del acetaldehído sale del hígado, dando lugar a una concentración sanguínea del mismo de 20-50 μmol/l tras una dosis de etanol suficiente para producir intoxicación en los seres humanos. El acetaldehído circulante no suele producir apenas efecto alguno, pero, en determinadas circunstancias, las concentraciones pueden aumentar notablemente y dar lugar a efectos tóxicos. Esto ocurre cuando la aldehído deshidrogenasa es inhibida por fármacos como el **disulfiram.** En presencia de disulfiram, un fármaco que no produce ningún efecto detectable cuando se administra aisladamente, el consumo de etanol va seguido de una intensa reacción consistente en rubor, taquicardia, hiperventilación, y sensaciones de malestar y pánico, todo ello debido a la acumulación de acetaldehído en el torrente circulatorio. Esta reacción es muy desagradable, aunque no implica peligro alguno, por lo que el disulfiram se puede utilizar como terapia de aversión para desalentar el consumo de alcohol. Algunos otros fármacos (p. ej., el **metronidazol;** v. capítulo 51) también causan a veces reacciones similares. Es llamativo el hecho de que una hierba china utilizada tradicionalmente para curar a los alcohólicos contiene **daidcina,** un inhibidor específico de la aldehído deshidrogenasa.[11]

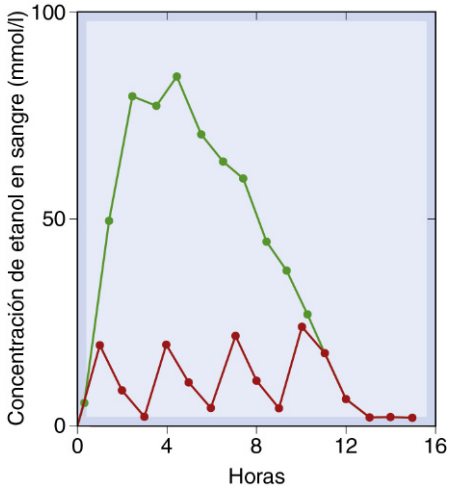


Fig. 49.7 **Cinética de orden cero de eliminación del etanol en ratas.** Se administró etanol por vía oral (104 mmol/kg) a ratas en forma de dosis única o repartido en cuatro dosis. La dosis única dio lugar a una concentración de etanol en sangre mucho más alta y persistente que la obtenida tras la administración de la misma cantidad dividida en cuatro dosis. Obsérvese que, después de la administración de etanol, su concentración disminuye de forma lineal, y la velocidad de esta disminución es independiente del tamaño de la dosis, debido al fenómeno de saturación. *(Tomado de Kalant H et al. 1975 Biochem Pharmacol 24, 431.)*

Factores genéticos

Un 50% de la población asiática expresa una variante genética inactiva de una de las isoformas de la aldehído deshidrogenasa (ALDH-2); en estos individuos, la ingestión de alcohol provoca una reacción parecida a la causada por el disulfiram, lo que hace que la incidencia de alcoholismo entre este grupo de población sea extremadamente baja (v. Tyndale, 2003).

Metabolismo y toxicidad del metanol y del etilenglicol

▼El metanol se metaboliza de la misma manera que el etanol, pero en la primera reacción de oxidación da lugar a formaldehído en lugar

[11]La daidcina inhibe notablemente el consumo de alcohol por parte de los hámsteres; estos animales consumen alcohol espontáneamente en cantidades tales que podrían tumbar al más contumaz bebedor humano, y permanecen completamente sobrios (si es que se puede constatar correctamente el grado de sobriedad de un hámster).

de acetaldehído. El formaldehído es más reactivo que el acetaldehído, y se combina rápidamente con proteínas, inactivando determinadas enzimas que intervienen en el ciclo de los ácidos tricarboxílicos. Posteriormente se convierte en otro metabolito tóxico, el ácido fórmico. Este último, a diferencia del ácido acético, no puede ser utilizado en el ciclo de los ácidos tricarboxílicos y causa lesiones tisulares. La transformación de los alcoholes en aldehídos no se produce exclusivamente en el hígado, sino también en la retina, en donde se cataliza por la deshidrogenasa que convierte el retinol en retinal. La producción de formaldehído en la retina es la causa de uno de los efectos tóxicos más importantes del metanol, la ceguera, que puede aparecer tras la ingestión de tan solo 10 g de esta sustancia. La producción de ácido fórmico y la alteración del ciclo de los ácidos tricarboxílicos dan lugar también a una grave acidosis.

El metanol se utiliza como disolvente industrial y también como aditivo para el etanol industrial para que este último no sea apto para el consumo. Las intoxicaciones por metanol son frecuentes y se solían tratar mediante la administración de grandes dosis de etanol, que retarda el metabolismo del metanol, al competir con él por la alcohol deshidrogenasa. El **fomepizol** es un inhibidor de la alcohol deshidrogenasa y en la actualidad se considera preferible cuando está disponible. Este tratamiento puede ser complementado mediante hemodiálisis para eliminar metanol no metabolizado, ya que su volumen de distribución es pequeño.

Las intoxicaciones por etilenglicol, utilizado como anticongelante y líquido de frenos para los vehículos de motor, constituyen una urgencia médica. Se absorbe rápidamente en el intestino y es metabolizado, dando lugar a glicolato y luego, más lentamente, a oxalato. El glicolato interfiere en los procesos metabólicos y produce acidosis metabólica. Afecta al cerebro, al corazón y a los pulmones. Se puede tratar con fomepizol o, con las debidas precauciones, con etanol,[12] y con hemodiálisis.

Metabolismo del etanol



- El **etanol** se metaboliza principalmente en el hígado, primero por la acción de la alcohol deshidrogenasa, que lo convierte en acetaldehído, y después por la aldehído deshidrogenasa, que lo transforma en acetato. Aproximadamente el 25% del acetaldehído se metaboliza fuera del hígado.
- En la orina y en el aire espirado se excretan pequeñas cantidades de **etanol**.
- El metabolismo hepático presenta una cinética de saturación, debido principalmente a la disponibilidad limitada de dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD^+). La velocidad máxima de metabolismo del **etanol** es de alrededor de 10 ml/h. Por ello, su concentración plasmática se reduce linealmente y no exponencialmente.
- El acetaldehído puede producir efectos tóxicos. La inhibición de la aldehído deshidrogenasa mediante **disulfiram** acentúa las náuseas y otros efectos debidos al acetaldehído, por lo que puede ser utilizado en terapias generadoras de aversión.
- El **metanol** se metaboliza de forma parecida, dando lugar a ácido fórmico, que es tóxico, especialmente para la retina.
- La población asiática presenta un alto grado de polimorfismo genético en cuanto a la alcohol y la aldehído deshidrogenasa, que se asocian respectivamente con el alcoholismo y con la intolerancia al alcohol.

[12]Cuando un veterinario amigo de uno de los autores de este libro se enfrentó una noche a la intoxicación de un perro con etilenglicol, corrió raudo a un supermercado a comprar una botella de vodka. ¡El perro sobrevivió!

TOLERANCIA Y DEPENDENCIA

La tolerancia a los efectos del etanol se observa tanto en seres humanos como en animales de experimentación, y la potencia se reduce entre dos y tres veces tras 1-3 semanas de administración continua de etanol. Este fenómeno se debe en parte a una eliminación más rápida del etanol, pero en mayor medida a la tolerancia celular, que puede reducir la potencia a la mitad y que se observa tanto *in vitro* (p. ej., midiendo el efecto inhibitorio del etanol sobre la liberación de neurotransmisores en sinaptosomas) como *in vivo*. No se sabe con certeza cuál es el mecanismo de esta tolerancia. La tolerancia al etanol va asociada a la tolerancia a muchos fármacos anestésicos, y en muchas ocasiones anestesiar a un alcohólico no es sencillo.

La administración crónica de etanol produce varios cambios en las neuronas del SNC, que tienden a contrarrestar los efectos celulares agudos que produce. Hay una ligera reducción del número de receptores $GABA_A$ y un aumento de canales de calcio controlados por voltaje y de receptores NMDA.

La interrupción de la administración de etanol da lugar a un síndrome de abstinencia físico bien definido. Al igual que ocurre con la mayoría de los fármacos que producen dependencia, este factor tiene importancia a corto plazo en el mantenimiento de la adicción, pero a largo plazo son más importantes otros factores (principalmente psicológicos; v. anteriormente). El síndrome de abstinencia físico suele desaparecer transcurridos unos pocos días, pero el deseo de ingerir etanol y la tendencia a recaer persisten durante mucho más tiempo.

La forma grave del síndrome de abstinencia física en seres humanos se produce después de unas 8 h de abstinencia. En su primera fase, los síntomas consisten en temblores, náuseas, diaforesis, fiebre y, en algunas ocasiones, alucinaciones. Estos síntomas duran unas 24 h y suelen ir seguidos de una segunda fase en la que el paciente puede presentar convulsiones («crisis del ron»). A lo largo de los días siguientes se desarrolla un cuadro denominado *delirium tremens*, en que el paciente presenta confusión y agitación, suele comportarse de manera agresiva y puede sufrir alucinaciones de mayor gravedad. El tratamiento de este trastorno en los servicios de urgencias se lleva a cabo mediante sedación con altas dosis de alguna benzodiacepina como el **clordiacepóxido** (v. capítulo 44) asociada a dosis elevadas de tiamina.

MÉTODOS FARMACOLÓGICOS PARA EL TRATAMIENTO DEL ALCOHOLISMO

La dependencia del alcohol («alcoholismo») es un trastorno frecuente (el 4-5% de la población) y, al igual que ocurre con el tabaquismo, de difícil tratamiento. Las principales estrategias farmacológicas (v. Garbutt, 2009 y tabla 49.3) son las siguientes:

- Las **benzodiacepinas** (v. capítulo 44) y el **clometiazol** son eficaces para aliviar el síndrome de abstinencia agudo que se produce al interrumpir el consumo; también pueden ser útiles la **clonidina** y el **propranolol.** Se cree que la clonidina (agonista de los receptores adrenérgicos α_2) inhibe la liberación exagerada de neurotransmisores que se produce durante la abstinencia, mientras que el propranolol (antagonista de los receptores adrenérgicos β) bloquea algunos de los efectos de la actividad simpática excesiva.
- El **disulfiram** convierte el consumo de alcohol en una experiencia desagradable.
- La **naltrexona** y el **nalmefeno,** antagonistas no selectivos de los opioides, reducen eficazmente el consumo de alcohol, lo que indica la posible participación de las endorfinas (v. capítulo 42) en la respuesta de recompensa al etanol.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

- El **acamprosato** se utiliza para reducir el deseo compulsivo de alcohol. Este análogo de la taurina actúa como antagonista débil en los receptores NMDA, y puede que sus efectos se deban a que interfiere de alguna forma en la plasticidad sináptica. En varios ensayos clínicos se ha demostrado que su administración aumenta la probabilidad de éxito de conseguir una abstinencia prolongada, y sus efectos adversos son de poca importancia.
- El **topiramato,** un fármaco antiepiléptico que ejerce múltiples efectos sobre el cerebro (v. capítulo 45), parece prometedor como método para aliviar los efectos de la abstinencia y reducir el deseo de alcohol; lo mismo puede afirmarse del **ácido γ-hidroxibutírico** (GHB), un ácido graso de cadena corta parecido estructuralmente al neurotransmisor inhibidor ácido γ-aminobutírico, GABA (v. capítulo 38).

BIBLIOGRAFÍA Y LECTURAS RECOMENDADAS

General

Bagley, E.E., Gerke, M.B., Vaughan, C.W., et al., 2005. GABA transporter currents activated by protein kinase A excite midbrain neurons during opioid withdrawal. Neuron 45, 433-445.

Bagley, E.E., Hacker, J., Chefer, V.I., et al., 2011. Drug-induced GABA transporter currents enhance GABA release to induce opioid withdrawal behaviors. Nat. Neurosci. 14, 1548-1554. (*Describes the cellular mechanism underlying the opioid withdrawal response*)

Bailey, C.P., Connor, M., 2005. Opioids: cellular mechanisms of tolerance and physical dependence. Curr. Opin. Pharmacol. 5, 60-68.

Chao, J., Nestler, E.J., 2004. Molecular neurobiology of addiction. Annu. Rev. Med. 55, 113-132. (*Useful review article by leading scientists in addiction research*)

Dalley, J.W., Fryer, T.D., Brichard, L., et al., 2007. Nucleus accumbens $D_{2/3}$ receptors predict trait impulsivity and cocaine reinforcement. Science 315, 1267-1270. (*An exciting first description of the role of dopamine receptors and impulsivity in drug self-administration*)

Heidbreder, C.A., Hagan, J.J., 2005. Novel pharmacological approaches for the treatment of drug addiction and craving. Curr. Opin. Pharmacol 5, 107-118. (*Describes the numerous theoretical strategies, based mainly on monoamine pharmacology, for treating addiction*)

Hyman, S.E., Malenka, R.C., Nestler, E.J., 2006. Neural mechanisms of addiction: the role of reward-related learning and memory. Annu. Rev. Neurosci. 29, 565-598. (*Extensive review on how drugs of abuse can alter memory and learning processes*)

Koob, G.F., Le Moal, M., 2006. Neurobiology of Addiction. Academic Press. London. (*A very extensive book covering many aspects of addiction from the neuroscientist's perspective*)

Maldonado, R., Saiardi, A., Valverde, O., et al., 1997. Absence of opiate rewarding effects in mice lacking dopamine D_2 receptors. Nature 388, 586-589. (*Use of transgenic animals to demonstrate role of dopamine receptors in reward properties of opiates*)

Measham, F., Moore, K., 2009. Repertoires of distinction. Exploring patterns of weekend polydrug use within local leisure scenes across the English night time economy. Criminol. Crim. Justice. 9, 437-464.

Newman, A.H., Blaylock, B.L., Nader, M.A., Bergman, J., Sibley, D.R., Skolnick, P., 2012. Medication discovery for addiction: translating the dopamine D_3 receptor hypothesis. Biochem. Pharmacol. 84, 882-890. (*Discusses the potential use of established drugs that have D_3 antagonism as well as other activities and selective D_3 antagonists*)

Nutt, D., King, L.A., Phillips, L.D., 2010. Drug harms in the UK: a multicriteria decision analysis. Lancet 376, 558-565.

Robbins, T.W., Ersche, K.D., Everitt, B.J., 2008. Drug addiction and the memory systems of the brain. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1141, 1-21. (Review of how different forms of memory play important roles in drug dependence)

Weiss, F., 2005. Neurobiology of craving, conditioned reward and relapse. Curr. Opin. Pharmacol 5, 9-19. (*Review of recent studies on the neurobiology of addiction, focusing mainly on animal models*)

Williams, J.T., Christie, M.J., Manzoni, O., 2001. Cellular and synaptic adaptations mediating opioid dependence. Physiol. Rev. 81, 299-343.

Williams, J.T., Ingram, S.L., Henderson, G., et al., 2013. Regulation of μ-opioid receptors: desensitization, phosphorylation, internalization, and tolerance. Pharmacol. Rev. 65, 223-254.

Nicotina

De Biasi, M., Dani, J.A., 2011. Reward, addiction, withdrawal to nicotine. Annu. Rev. Neurosci. 34, 105-130.

Gunnell, D., Irvine, D., Wise, L., Davies, C., Martin, R.M., 2009. Varenicline and suicidal behaviour: a cohort study based on data from the General Practice Research Database. BMJ 339, b3805.

Hung, R.J., McKay, J.D., Gaborieau, V., et al., 2008. A susceptibility locus for lung cancer maps to nicotinic acetylcholine receptor subunit genes on 15q25. Nature 452, 633-637. (*Original paper showing a genetic link between cancer and single nucleotide polymorphisms in the nicotinic receptor*)

Le Foll, B., Goldberg, S.R., 2005. Control of the reinforcing effects of nicotine by associated environmental stimuli in animals and humans. Trends Pharmacol. Sci. 26, 287-293.

Leslie, F.M., Mojica, C.Y., Reynaga, D.D., 2013. Nicotinic receptors in addiction pathways. Mol. Pharmacol. 83, 753-758.

Wonnacott, S., Sidhpura, N., Balfour, D.J.K., 2005. Nicotine: from molecular mechanisms to behaviour. Curr. Opin. Pharmacol. 5, 53-59. (*Useful review on the acute and long-term CNS effects of nicotine*)

Etanol

Garbutt, J.C., 2009. The state of pharmacotherapy for the treatment of alcohol dependence. J. Subst. Abuse Treat. 36 (Suppl.), S15-S21. (*Reviews current drugs and potential new approaches*)

Groenbaek, M., Deis, A., Sørensen, T.I., et al., 1994. Influence of sex, age, body mass index and smoking on alcohol intake and mortality. BMJ 308, 302-306. (*Large-scale Danish study showing reduced coronary mortality at moderate levels of drinking, with increase at high levels*)

Harper, C., Matsumoto, I., 2005. Ethanol and brain damage. Curr. Opin. Pharmacol. 5, 73-78. (*Describes deleterious effects of long-term alcohol abuse on brain function*)

Harris, R.A., Trudell, J.R., Mihic, S.J., 2008. Ethanol's molecular targets. Sci. Signal. 1, re7. (*Short review of potential molecular actions of alcohol relevant to its effects on the brain*)

Lieber, C.S., 1995. Medical disorders of alcoholism. N. Engl. J. Med. 333, 1058-1065. (*Review focusing on ethanol-induced liver damage in relation to ethanol metabolism*)

Melendez, R.I., Kalivas, P.W., 2004. Last call for adenosine transporters. Nat. Neurosci. 7, 795-796. (*Commentary on a study supporting a role for adenosine in the CNS effects of ethanol*)

Spanagel, R., 2009. Alcoholism: a systems approach from molecular physiology to addictive behaviour. Physiol. Rev. 89, 649-705. (*Comprehensive review article, very useful for reference*)

Tyndale, R.F., 2003. Genetics of alcohol and tobacco use in humans. Ann. Med. 35, 94-121. (*Detailed review of the many genetic factors implicated in alcohol and nicotine consumption habits*)

Recursos útiles en Internet

<www.ash.org.uk/>(*ASH, an antismoking organisation*)

<www.drugscope.org.uk/>(*DrugScope, an independent organisation providing advice on various aspects of drug abuse)*

<www.nida.nih.gov/>(*National Institute on Drug Abuse [NIDA], US government organisation providing information to scientists and the general public on various aspects of drug abuse)*

<www.drugabuse.gov/PODAT/PODATIndex.html>(*Provides access to the NIDA publication Principles of Drug Addiction Treatment: A Research Based Guide, second edn)*

<www.ias.org.uk>(*The Institute of Alcohol Studies [UK] provides a Knowledge Centre offering an excellent range of factsheets relating to all aspects of alcohol consumption and its consequences)*

50 Principios básicos de la quimioterapia antimicrobiana

RESUMEN

El término quimioterapia se usó originalmente aplicado al uso de los fármacos que son «tóxicos de manera selectiva» para los microorganismos invasores con mínimos efectos sobre el huésped. Este término se refiere también al uso de las sustancias utilizadas para combatir los tumores y, al menos para la opinión pública, el término «quimioterapia» se suele asociar a los fármacos antineoplásicos citotóxicos que producen efectos secundarios, como pérdida del cabello, náuseas y vómitos. En el presente capítulo nos centraremos en la quimioterapia antimicrobiana. Los fármacos antitumorales se tratan en el capítulo 56.

Todos los organismos vivos son vulnerables a las infecciones. Las personas no son ninguna excepción y pueden desarrollar enfermedades producidas por virus, bacterias, protozoos, hongos y helmintos (denominados colectivamente patógenos). El origen de la administración de quimioterápicos data de los trabajos realizados por Ehrlich y otros investigadores y del desarrollo de los fármacos arsenicales selectivamente tóxicos, como el salvarsán, para tratar la sífilis.[1] El desarrollo exitoso de este tipo de compuestos durante los últimos 80 años, sobre todo en la «revolución antibiótica», que comenzó en los años cuarenta con el descubrimiento de la penicilina, representa uno de los avances terapéuticos más importantes en la historia de la medicina.

La posibilidad de conseguir una estrategia de toxicidad selectiva depende de la capacidad de explotar las posibles diferencias bioquímicas entre los organismos infectantes y el huésped. Aunque en la mayor parte de los capítulos de esta sección del libro se describen los fármacos utilizados para combatir las infecciones, en este capítulo de introducción se analiza de forma amplia la naturaleza de estas diferencias bioquímicas y se resumen las dianas moleculares para la acción farmacológica.

ANTECEDENTES

El término *quimioterapia* fue acuñado por Ehrlich a comienzos del siglo XX con el fin de describir la utilización de sustancias químicas sintéticas para destruir microorganismos infecciosos. En los últimos años, la definición del término se ha ampliado e incluye los *antibióticos* (sustancias que producen algunos microorganismos [o algunos químicos farmacéuticos] y que matan o inhiben el crecimiento de otros microorganismos).

Desgraciadamente, nuestro éxito en el desarrollo de fármacos para atacar a estos invasores ha ido en paralelo al éxito de dichos invasores en contrarrestar los efectos de los fármacos, dando lugar a la aparición de resistencias a los mismos. De hecho, en la actualidad hay algunos de tales invasores –en particular determinadas bacterias– que parecen estar cerca de lograr una posición de predominio a este respecto. Se trata de un problema ciertamente importante, por lo que dedicaremos parte del espacio de este capítulo a analizar los mecanismos de resistencia y las formas en las que estas se diseminan.

BASES MOLECULARES DE LA QUIMIOTERAPIA

Los quimioterápicos son sustancias químicas que tienen como finalidad ser tóxicas para el microorganismo patógeno, pero inocuas para el huésped. Es importante recordar que muchos microorganismos comparten nuestros espacios corporales (p. ej., el intestino)[2] sin producir enfermedad (en este caso se habla de *comensales*), aunque pueden volverse patógenos en circunstancias adversas (p. ej., si el huésped desarrolla una inmunodeficiencia o si la pérdida de restricciones permite que se asienten en otra localización del cuerpo).

Todos los organismos vivos se pueden clasificar en *procariontes* (formados por células sin núcleo [bacterias]) y *eucariontes* (formados por células con núcleo [es decir, protozoos, hongos, helmintos]). En otra categoría se incluyen los virus, que necesitan la maquinaria metabólica de la célula huésped para replicarse, y, por eso, plantean un problema particular para el ataque quimioterápico. Siguen existiendo unos misteriosos agentes proteináceos, llamados *priones* (v. capítulo 40), que provocan enfermedad pero resisten a todos los intentos de clasificación y tratamiento.

Prácticamente todas las criaturas vivas, tanto el huésped como el parásito, tienen el mismo programa básico: el ADN (la excepción son los virus ARN) y ciertos procesos bioquímicos que son comunes a muchos organismos (si no a todos). La identificación de fármacos que afectan al parásito pero no al huésped humano precisa encontrar diferencias bioquímicas cualitativas y cuantitativas entre ellos.

Las bacterias provocan la mayor parte de las enfermedades infecciosas y la figura 50.1 muestra, en forma de diagrama simplificado, los componentes principales de una célula bacteriana «genérica» y sus funciones. Rodeando a la célula está la *pared celular,* que contiene de manera característica *peptidoglucano* en todas las formas de bacterias, excepto en los *micoplasmas*. El peptidoglucano es exclusivo de las células procarióticas y no tiene contrapartida en las eucarióticas. En el interior de la pared celular se encuentra la *membrana plasmática,* que es similar a la de las células eucarióticas y que está formada por una bicapa de fosfolípidos y proteínas. Funciona como una barrera permeable selectiva con mecanismos de transporte específicos para diversos nutrientes. Sin embargo, en las bacterias, la membrana plasmática no contiene *esteroles* (p. ej., colesterol), lo cual modifica la permeabilidad para algunas sustancias químicas.

La pared celular da soporte a esta membrana plasmática subyacente, que está sometida a una presión osmótica interna de alrededor de 5 atm en las bacterias *gramnegativas* y alrededor de 20 atm en las *grampositivas*. La membrana plasmática y la pared celular juntas constituyen la *envoltura bacteriana*.

[1] Los compuestos derivados del mercurio se usaban antes en el tratamiento de la sífilis. Un antiguo aforismo previo al advenimiento de la era antibiótica era «Una noche con Venus, toda la vida con Mercurio».

[2] Los humanos albergan unos 2 kg de bacterias en su intestino, lo que supone la existencia de un gran «órgano olvidado» del cuerpo, que desarrolla importantes funciones metabólicas.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

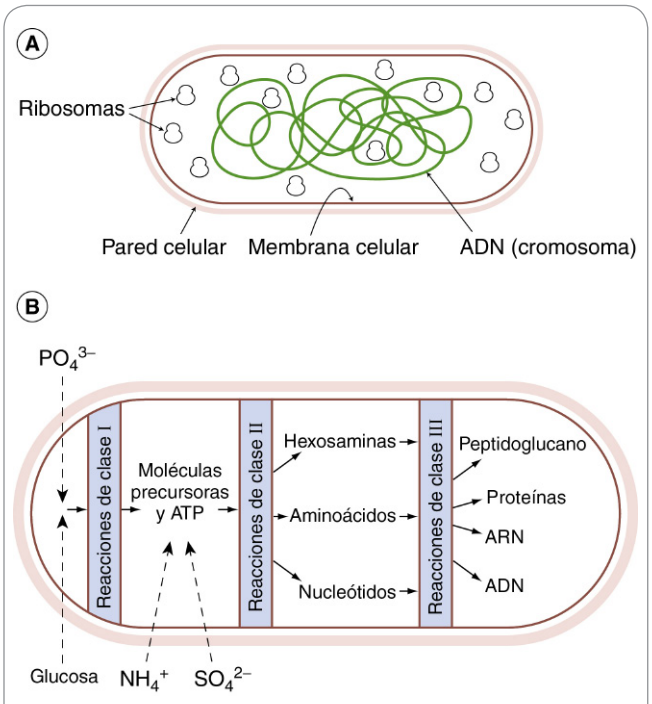


Fig. 50.1 Diagramas de la estructura y el metabolismo de una célula bacteriana «típica». [**A**] Representación esquemática de una célula bacteriana. [**B**] Diagrama que muestra la síntesis de los principales tipos de macromoléculas de una célula bacteriana. Las reacciones de clase I dan lugar a la síntesis de las moléculas precursoras necesarias para las reacciones de clase II, que permiten la síntesis de las moléculas constitutivas; posteriormente estas se ensamblan para formar macromoléculas mediante las reacciones de clase III. *(Modificado de Mandelstam J, McQuillen K, Dawes I (eds) 1982 Biochemistry of Bacterial growth. Blackwell Scientific, Oxford.)*

Como en las células eucarióticas, la membrana plasmática contiene el *citoplasma,* aunque las células bacterianas no tienen núcleo; en su lugar, el material genético, formado por un solo *cromosoma* que contiene toda la información genética de la célula, se encuentra en el citoplasma, sin membrana nuclear alrededor. Para mayor contraste con las células eucarióticas, no hay *mitocondrias* y toda la generación de energía tiene lugar en la membrana plasmática mediante los sistemas enzimáticos presentes en ella.

Algunas bacterias tienen componentes adicionales relevantes para la quimioterapia, como la *membrana externa,* situada en el exterior de la pared celular. Esta determina si la bacteria capta la tinción de Gram («grampositiva») o no («gramnegativa»; para más detalles v. capítulo 51). En las bacterias gramnegativas, esta membrana impide la penetración de ciertos fármacos antibacterianos.

Las reacciones bioquímicas que pueden ser dianas de los antibacterianos se muestran en la figura 50.1. Se dividen en tres grupos:

- *Clase I:* la utilización de glucosa o de alguna fuente alternativa de carbono para generar energía (ATP) y la síntesis de compuestos sencillos de carbono (como los intermediarios del ciclo del ácido tricarboxílico), que se emplean como precursores en la siguiente clase de reacciones.
- *Clase II:* la utilización de estos precursores para la síntesis, por mecanismos dependientes de energía, de las moléculas necesarias para la supervivencia y crecimiento de la célula: aminoácidos, nucleótidos, fosfolípidos, aminoazúcares, hidratos de carbono y factores de crecimiento.
- *Clase III:* ensamblaje de las moléculas pequeñas en macromoléculas: proteínas, ARN, ADN, polisacáridos y peptidoglucano.

Otras posibles dianas farmacológicas son las *estructuras formes,* por ejemplo, la membrana celular, los *microtúbulos* en los hongos, o el tejido muscular en los helmintos. Al considerar estas dianas, se pondrá énfasis en las bacterias, pero también se hará referencia a protozoos, helmintos, hongos y, cuando proceda, virus. La clasificación siguiente no es rígida; un fármaco puede afectar a reacciones de más de una clase o a más de un subgrupo de reacciones de una clase.

Base molecular de la quimioterapia antibacteriana

- Para que sean eficaces, los quimioterápicos deben ser tóxicos para los microorganismos invasores e inocuos para el huésped; esa toxicidad selectiva depende de que existan diferencias bioquímicas aprovechables entre el parásito (p. ej., una bacteria) y el huésped.
- Hay tres clases generales de reacciones bioquímicas que constituyen dianas potenciales para la quimioterapia antibacteriana. Las características de estas clases son:
  - *Clase I:* las reacciones que utilizan glucosa y otras fuentes de carbono para producir compuestos simples de carbono y ATP.
  - *Clase II:* vías que utilizan energía y los compuestos de la clase I para formar moléculas de pequeño tamaño, por ejemplo, aminoácidos, nucleótidos, etc.
  - *Clase III:* vías que convierten las moléculas de pequeño tamaño en moléculas de mayor tamaño, por ejemplo, proteínas, ácidos nucleicos y peptidoglucanos.

REACCIONES BIOQUÍMICAS COMO POSIBLES DIANAS

REACCIONES DE CLASE I

Las reacciones de clase I no son dianas prometedoras por dos razones. En primer lugar, los mecanismos para obtener energía a partir de glucosa no difieren mucho entre las bacterias y las células humanas, dado que ambas utilizan la *vía de Embden-Meyerhof* y el *ciclo de los ácidos tricarboxílicos* para obtener energía a partir de la glucosa. En segundo lugar, incluso si se bloquean las vías de la glucosa, las bacterias podrían utilizar como alternativa una amplia variedad de compuestos diferentes (aminoácidos, lactato, etc.).

REACCIONES DE CLASE II

Las reacciones de clase II son mejores dianas, porque algunas vías existen en las células patógenas, pero no en las humanas. Hay varios ejemplos.

Folato

La vía biosintética del folato se encuentra en las bacterias, pero no en los seres humanos. Hace falta folato para la síntesis de ADN tanto en unas como en otros (v. capítulos 25 y 51). Ya que los humanos no pueden sintetizarlo, deben obtenerlo de la dieta y concentrarlo en las células mediante mecanismos específicos de captación. En cambio, la mayoría de las especies bacterianas, así como las formas asexuales de los protozoos del paludismo, carecen de los mecanismos necesarios de transporte. Por ello no pueden emplear el folato preformado, sino que tienen que sintetizar su propio folato *de novo.* Las **sulfamidas** contienen la fracción sulfanilamida, un análogo estructural del ácido *p*-aminobenzoico (PABA), que es esencial para la síntesis de folato (v. capítulo 51, fig. 51.1). Las sulfamidas compiten con

Tabla 50.1 Especificidad de los inhibidores de la dihidrofolato reductasa

Inhibidor	IC_{50} (μmol/l) para la dihidrofolato reductasa		
	Humana	*Protozoaria*	*Bacteriana*
Trimetoprim	260	0,07	0,005
Pirimetamina	0,7	0,0005	2,5
Metotrexato	0,001	~0,1[a]	Inactiva

[a]Estudiada en *Plasmodium berghei*, un protozoo que provoca paludismo en roedores.

el PABA y de esta manera inhiben el crecimiento bacteriano sin afectar a la función de las células de los mamíferos.

La utilización de folato, en forma de *tetrahidrofolato,* como cofactor para la síntesis de timidilato es un ejemplo de una vía en la que las enzimas de los seres humanos y las bacterias presentan una sensibilidad diferencial a las sustancias químicas (tabla 50.1; v. Volpato y Pelletier, 2009). Esta vía es prácticamente idéntica en los microorganismos y los seres humanos, pero una de las enzimas clave, la *dihidrofolato reductasa,* que reduce el dihidrofolato a tetrahidrofolato (v. capítulo 51, fig. 51.2), es muchas veces más sensible al inhibidor **trimetoprim** en las bacterias que en los humanos. En algunos protozoos del paludismo, esta enzima es algo menos sensible al trimetoprim que la enzima bacteriana, aunque es más sensible a la **pirimetamina** y al **proguanilo,** que se usan como antipalúdicos (capítulo 54). En la tabla 50.1 se muestran los valores relativos de CI_{50} (concentración que produce una inhibición del 50%) para las enzimas bacterianas, de plasmodios, de otros protozoos y de mamíferos. La enzima humana, en comparación, es muy sensible al efecto del **metotrexato,** análogo de folato que se emplea para tratar la artritis inflamatoria (capítulo 26), la psoriasis grave (capítulo 27) y el cáncer (capítulo 56).

▼La utilización de bloqueo secuencial con una combinación de dos fármacos, que afectan a la misma vía en el parásito en diferentes puntos, por ejemplo, las sulfamidas y los antagonistas del folato, puede tener más éxito que el empleo de cualquiera de ellos por separado. Por tanto, se usa la pirimetamina y una sulfamida (**sulfadoxina**) para tratar el paludismo por *P. falciparum*. El **cotrimoxazol** es una formulación antibacteriana que contiene una sulfamida y trimetoprim. Utilizada con profusión en el pasado, esta combinación ha perdido aceptación para tratar infecciones bacterianas, ya que el trimetoprim sola presenta una eficacia similar, sin los efectos adversos específicos de las sulfamidas. En la actualidad su uso se limita al tratamiento de la infección por *Pneumocystis jirovecii,* para el que se requieren dosis elevadas (capítulo 54).

REACCIONES DE CLASE III

Las reacciones de clase III son dianas especialmente buenas para la toxicidad selectiva, porque las células no pueden captar sus macromoléculas y hay diferencias muy pronunciadas entre las vías implicadas en las reacciones de clase III de las células de mamíferos y de las células parasitarias.

Síntesis de peptidoglucano

El peptidoglucano constituye la pared celular de las bacterias y no aparece en eucariontes. Es el equivalente a una malla no distensible que envuelve toda la bacteria. En las bacterias gramnegativas, la malla está formada por una sola capa, pero en las grampositivas presenta hasta 40 capas de peptidoglucano. Cada capa consta de múltiples esqueletos de aminoazúcares (alterna *N*-acetilglucosamina con residuos de ácido *N*-acetilmurámico) (fig. 50.2), de los cuales el último tiene cadenas

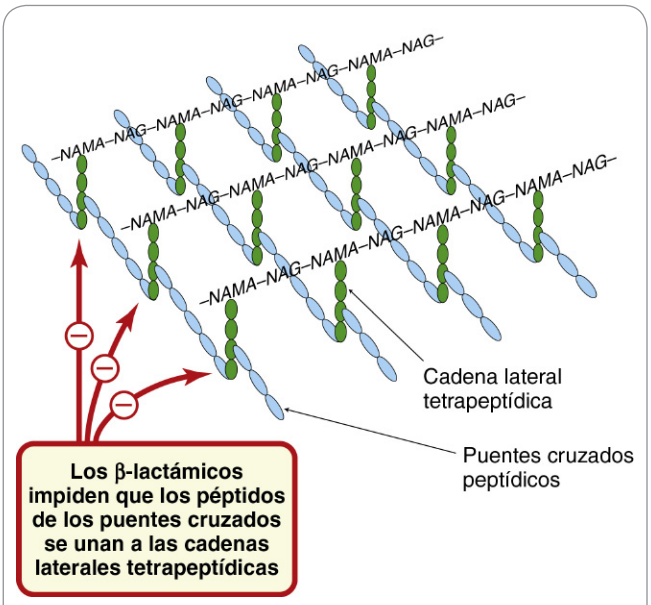


Fig. 50.2 Diagrama esquemático de una sola capa de peptidoglucano de una célula bacteriana (p. ej., *Staphylococcus aureus*), que muestra el sitio de acción de los antibióticos β-lactámicos. En *S. aureus,* los enlaces cruzados entre péptidos están formados por cinco residuos de glicina. Las bacterias grampositivas presentan varias capas de peptidoglucano. NAG, *N*-acetilglucosamina; NAMA, ácido *N*-acetilmurámico (véanse más detalles en la figura 50.3).

laterales peptídicas cortas que están unidas mediante enlaces cruzados para formar un enrejado polimérico, lo bastante fuerte para resistir las elevadas presiones osmóticas internas, y que puede suponer hasta el 10-15% del peso seco de la célula. Los enlaces cruzados son diferentes en las distintas especies. En los estafilococos están formados por cinco residuos de glicina.

▼Cuando sintetiza la capa de peptidoglucano, la célula bacteriana tiene el problema de cómo transportar los «ladrillos» citoplasmáticos hidrófilos para ensamblar esta estructura insoluble y muy grande en el exterior de la membrana celular a través de la estructura hidrófoba de la membrana. Esto se logra mediante la unión a un transportador lipídico muy grande, que contiene 55 átomos de carbono, que los «remolca» a través de la membrana. En la figura 50.3 se presenta a grandes rasgos el proceso de síntesis de peptidoglucano. En primer lugar, el ácido *N*-acetilmurámico, que tiene unido uridina difosfato (UDP) y un pentapéptido, se transfiere al transportador lipídico C_{55} de la membrana, con la liberación de uridina monofosfato. Esto se sigue de una reacción con UDP-*N*-acetilglucosamina, que da lugar a la formación de un disacárido que transporta el pentapéptido y que está unido al transportador. Este complejo es el bloque básico de construcción del peptidoglucano. En *Staphylococcus aureus,* los cinco residuos de glicina se unen a la cadena peptídica en este estadio, como se muestra en la figura 50.3. El «bloque de construcción» se transporta ahora al exterior de la célula y se añade al extremo del peptidoglucano que está creciendo, el «aceptor», con la liberación del lípido C_{55}, que todavía tiene unidos dos fosfatos. Posteriormente, el lípido pierde un grupo fosfato y queda disponible para otro ciclo. Entonces tiene lugar la unión cruzada entre las cadenas laterales peptídicas de los residuos de azúcares de la capa de peptidoglucano gracias a la eliminación catalítica de la alanina terminal que suministra la energía necesaria.

Los antibióticos pueden bloquear la síntesis de peptidoglucano en diferentes puntos (v. fig. 50.3; v. capítulo 51). La **cicloserina,** que es un análogo estructural de la D-alanina, impide la adición de las dos alaninas terminales a la cadena lateral tripeptídica inicial del ácido *N*-acetilmurámico por inhibición competitiva. La **vancomicina** inhibe la liberación del bloque de construcción desde el transportador, impidiendo así su adición al extremo del peptidoglucano que está creciendo. La **bacitracina** interfiere en la regeneración del transportador lipídico al bloquear su desfosforilación. Las **penicilinas,** las **cefalosporinas** y otros

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

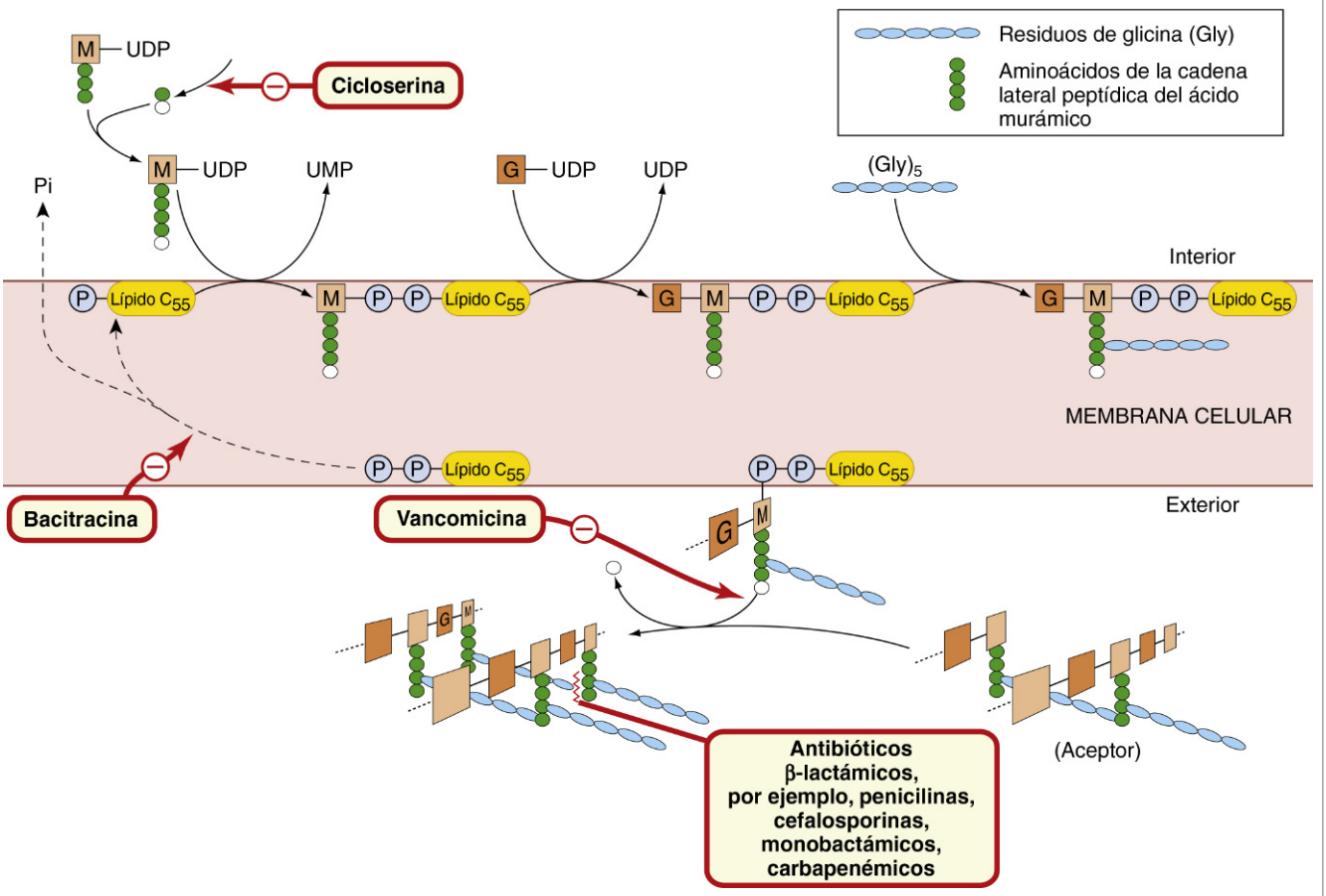


Fig. 50.3 Diagrama esquemático de la biosíntesis de peptidoglucano en una célula bacteriana (p. ej., *Staphylococcus aureus*) con los sitios de acción de varios antibióticos. El complejo hidrófilo disacárido-pentapéptido se transfiere a través de la membrana celular lipídica unido a un gran lípido (lípido C_{55}) mediante un puente de pirofosfato (–P–P–). En el exterior, se une enzimáticamente al «aceptor» (la capa de peptidoglucano en crecimiento). La reacción final es una transpeptidación, en la que el extremo suelto de la cadena de $(Gly)_5$ se une a una cadena lateral peptídica de un M del aceptor y durante la cual se pierde el aminoácido terminal (alanina). Se regenera el lípido mediante la pérdida de un grupo fosfato (Pi) antes de actuar de nuevo como transportador. G, *N*-acetilglucosamina; M, ácido *N*-acetilmurámico; UDP, uridina difosfato; UMP, uridina monofosfato.

β-lactámicos inhiben la transpeptidación final que establece las uniones cruzadas al formar enlaces covalentes con *proteínas de unión de penicilina* que presentan actividad transpeptidasa y carboxipeptidasa, lo que impide la formación de enlaces cruzados.

Síntesis proteica

La síntesis proteica tiene lugar en los ribosomas. Los ribosomas eucarióticos y procarióticos son diferentes y esta es la base para la acción antimicrobiana selectiva de algunos antibióticos. El ribosoma bacteriano consta de una subunidad 50S y una subunidad 30S (fig. 50.4), mientras que en el ribosoma de los mamíferos las subunidades son 60S y 40S. Los otros elementos implicados en la síntesis peptídica son el ARN mensajero (ARNm), que forma el molde para la síntesis proteica, y el ARN de transferencia (ARNt), que transporta los aminoácidos individuales hasta el ribosoma. El ribosoma tiene tres lugares de unión para el ARNt, los puntos A, P y E.

En la figura 50.4 se muestra una versión simplificada de la síntesis proteica en bacterias. Para empezar la traducción, el ARNm, transcrito a partir de un molde de ADN, se une a la subunidad 30S del ribosoma. Posteriormente, la subunidad 50S se une a la 30S para formar la subunidad 70S,[3] que se desplaza a lo largo del ARNm de forma que los codones sucesivos del ARN mensajero pasan a lo largo del ribosoma desde la posición A a la P. Los antibióticos pueden afectar a la síntesis proteica en cualquiera de estos estadios (v. fig. 50.4; v. capítulo 51).

Síntesis de ácidos nucleicos

La expresión génica y la división celular también requieren síntesis de ácidos nucleicos, y la interferencia con ellos es un importante mecanismo de acción de numerosos quimioterápicos. Es posible interferir en la síntesis de ácidos nucleicos de cinco maneras diferentes:

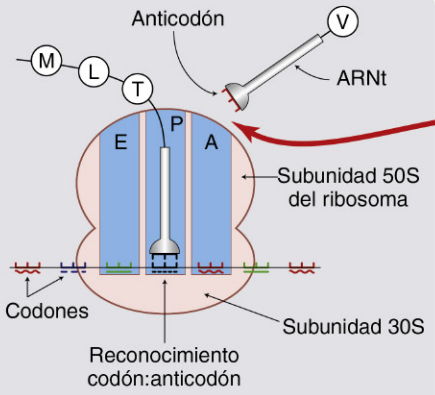
- Inhibición de la síntesis de los nucleótidos.
- Alteración de las propiedades de emparejamiento de las bases del molde del ADN.
- Inhibición de la ADN o ARN polimerasa.
- Inhibición de la ADN girasa, que desenrolla el ADN superenrollado para permitir la transcripción.
- Efecto directo sobre el propio ADN. Ciertos fármacos antitumorales, no así los antibióticos, actúan de este modo.

Inhibición de la síntesis de nucleótidos

Se puede conseguir interfiriendo en las vías metabólicas que generan los precursores de los nucleótidos. Algunos ejemplos de fármacos con este efecto se han descrito en las reacciones de clase II.

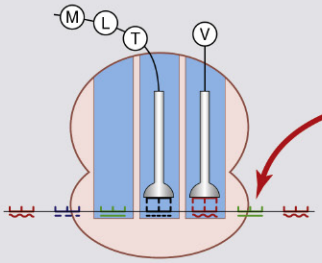
[3] ¿Se pregunta usted si 30S + 50S = 70S? Sí, porque estamos hablando de *unidades Svedberg*, que miden la velocidad de *sedimentación* y no la *masa*.

A Se muestran los elementos implicados en la síntesis proteica: a) un ribosoma (con tres lugares de unión para el ARN de transferencia [ARNt]: los puntos P, A y E), b) el ARN mensajero (ARNm), y c) los ARNt. Los diferentes codones de ARNm (tripletes de tres nucleótidos que codifican aminoácidos específicos) se representan mediante puntos, guiones y líneas rectas o curvas y se muestran con diferentes colores. Un ARNt con la cadena peptídica en crecimiento (que hasta ahora está formada por Met-Leu-Thr: MLT) se encuentra en el punto P, unido por el reconocimiento codón:anticodón (es decir, por el emparejamiento de bases complementarias). El ARNt entrante transporta valina (V), unida de manera covalente.



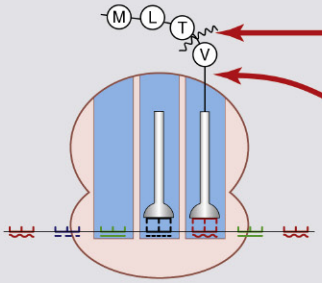
Competición con el ARNt por el punto A, por ejemplo, tetraciclinas; la selectividad se debe en gran medida a la captación selectiva, por medio de transporte activo, en las células procarióticas

B El ARNt entrante se une al punto A mediante un emparejamiento de bases complementarias.



La unión anormal codón:anticodón produce un error de lectura del mensaje, por ejemplo, aminoglucósidos, gentamicina, amikacina, etc.

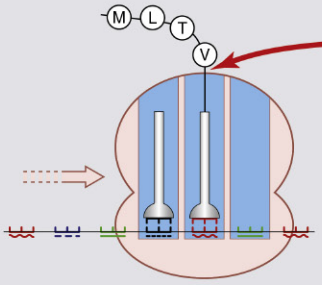
C Tiene lugar la transpeptidación, es decir, la cadena peptídica del ARNt del punto P se transfiere al ARNt del punto A. La cadena peptídica que está unida al ARNt en el punto A ahora está formada por Met-Leu-Thr-Val (MLTV). El ARNt del punto P se ha «descargado», es decir, ha perdido su péptido.



Inhibición de la transpeptidación, por ejemplo, cloranfenicol

Finalización prematura de la cadena peptídica, por ejemplo, puromicina, que se asemeja al extremo aminoácido del ARNt (también afecta a las células de mamíferos; se utiliza como herramienta experimental)

D El ARNt descargado ahora se transfiere desde el punto P al punto E; el ARNt con la cadena peptídica en crecimiento se transloca desde el punto A al punto P y el ribosoma avanza un codón, en relación con el mensajero.



Inhibición de la translocación, por ejemplo, eritromicina (también espectinomicina, ácido fusídico)

E Se expulsa el ARNt del que se había extraído la cadena peptídica. Ahora se mueve hacia el punto A un nuevo ARNt, con un aminoácido (M) unido y con el anticodón relevante, y se repite todo el proceso.

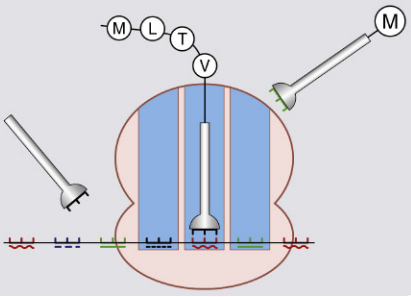


Fig. 50.4 Diagrama esquemático de la síntesis de proteínas bacterianas que indica los sitios donde los antibióticos inhiben el proceso.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

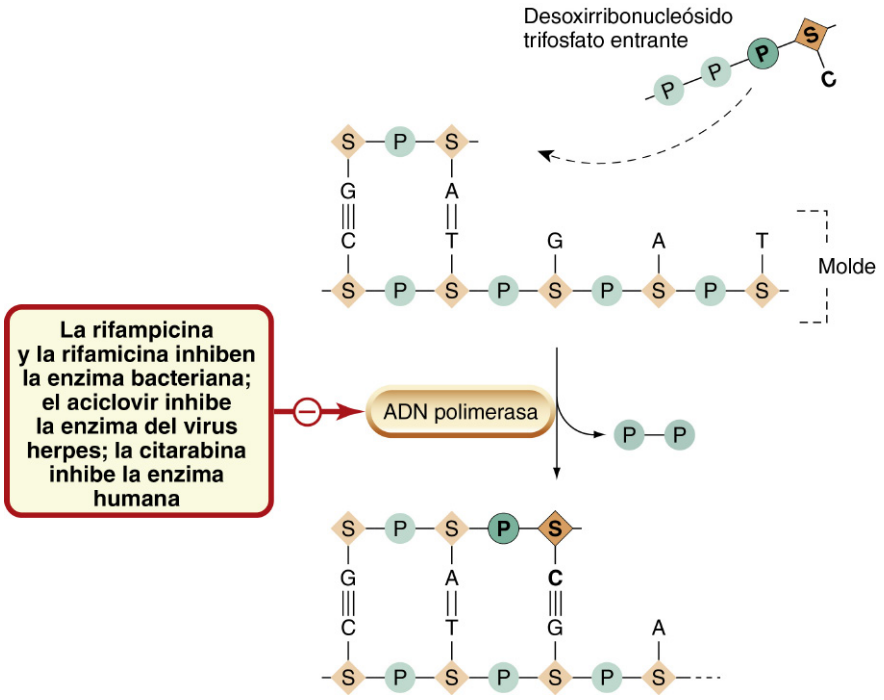


Fig. 50.5 Diagrama esquemático de la replicación del ADN que muestra cómo algunos antibióticos la inhiben mediante su acción sobre la ADN polimerasa. Se añaden nucleótidos, uno cada vez, mediante el emparejamiento de bases con una hebra molde expuesta y, posteriormente, se unen de forma covalente entre sí en una reacción catalizada por la ADN polimerasa. Las unidades que se emparejan con los residuos complementarios del molde están formadas por una base unida a un azúcar y tres grupos fosfato. Se produce una condensación con la eliminación de dos fosfatos. Los elementos que se añaden al molde se muestran en colores más oscuros. A, adenina; C, citosina; G, guanina; P, fosfato; S, azúcar; T, timidina.

Alteración de las propiedades de emparejamiento de bases del molde

Tienen este efecto los fármacos que se intercalan en el ADN. Son ejemplos las acridinas (**proflavina, acriflavina**), que se utilizan de manera tópica como antisépticos. Las acridinas duplican la distancia entre pares de bases adyacentes y dan lugar a una *mutación con desplazamiento del marco de lectura*, mientras que algunos análogos de purina y pirimidina producen un *emparejamiento erróneo*.

Inhibición de la ADN o ARN polimerasa

Los inhibidores específicos de la ARN polimerasa bacteriana que actúan uniéndose a esta enzima en las células procarióticas, pero no en las eucarióticas, incluyen la **rifamicina** y la **rifampicina,** que son especialmente útiles para tratar la tuberculosis (v. capítulo 51). El **aciclovir** (un análogo de guanina) se fosforila en las células infectadas por el virus herpes de manera específica, ya que se requiere una primera fosforilación por una cinasa propia del virus; finalmente se formará trifosfato de aciclovir, que ejerce un efecto inhibidor sobre la ADN polimerasa del virus herpes (capítulo 52; fig. 50.5).

Los retrovirus ARN tienen una *transcriptasa inversa (polimerasa vírica de ADN dependiente de ARN)* que hace una copia del ARN vírico en ADN, el cual se integra en el ADN de la célula huésped en forma de provirus. Diversos fármacos (**zidovudina, didanosina**) se fosforilan por las enzimas celulares a la forma trifosfato, compitiendo así con los trifosfatos equivalentes de la célula huésped que son esenciales para la formación de ADN provírico por la transcriptasa inversa vírica.

Inhibición de la ADN girasa

La figura 50.6 es una versión simplificada de la acción de la ADN girasa. Las *fluoroquinolonas* (**cinoxacino, ciprofloxacino, ácido nalidíxico** y **norfloxacino**) actúan inhibiendo la ADN girasa, y estos quimioterápicos son especialmente útiles en el tratamiento de infecciones por bacterias gramnegativas (capítulo 51). Estos fármacos son selectivos para la enzima bacteriana.

ESTRUCTURAS CELULARES COMO POSIBLES DIANAS

MEMBRANA

La membrana plasmática de las células bacterianas es bastante similar a la de las células de los mamíferos, ya que consta de una bicapa de fosfolípidos en la que están insertadas proteínas. Sin embargo, esta estructura se puede desorganizar con más facilidad en algunas bacterias y hongos.

Reacciones bioquímicas como posibles dianas de la quimioterapia

- Las reacciones de clase I son dianas inadecuadas.
- Las reacciones de clase II son mejores dianas:
  - La *síntesis de folato* en las bacterias es inhibida por las sulfamidas.
  - La *utilización de folato* es inhibida por los antagonistas de folato, por ejemplo, la **trimetoprim** (bacterias), la **pirimetamina** (parásito del paludismo).
- Las reacciones de clase III son dianas importantes:
  - Los antibióticos β-lactámicos, por ejemplo, la **penicilina,** inhiben de manera selectiva la *síntesis de peptidoglucano* en las bacterias.
  - La *síntesis proteica* se puede inhibir de manera selectiva en las *bacterias* mediante antibióticos que impiden la unión del ARNt (p. ej., tetraciclinas), dando lugar a errores de lectura del ARNm (p. ej., aminoglucósidos), inhibiendo la transpeptidación (p. ej., **cloranfenicol**) o inhibiendo la translocación del ARNt (p. ej., **eritromicina**).
  - La *síntesis de ácidos nucleicos* se puede inhibir al alterar el emparejamiento de bases del molde de ADN (p. ej., **vidarabina,** un antivírico), inhibir la ADN polimerasa (p. ej., **aciclovir** y **foscarnet,** dos antivíricos) o inhibir la ADN girasa (p. ej., **ciprofloxacino,** un antibacteriano).

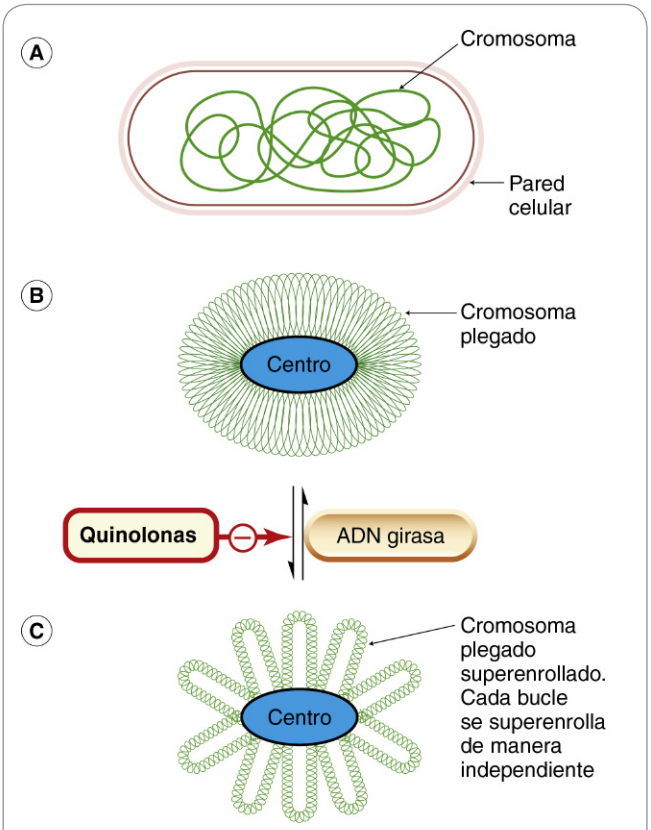


Fig. 50.6 Diagrama esquemático de la acción de la ADN girasa: sitio de acción de las quinolonas. [**A**] Diagrama convencional utilizado para representar una célula bacteriana y su cromosoma (p. ej., *Escherichia coli*). Téngase en cuenta que el cromosoma de *E. coli* tiene 1,3 mm de longitud y está contenido en una envoltura celular de 2 μm × 1 μm; esto es equivalente de manera aproximada a 50 m de algodón plegado en una caja de cerillas. [**B**] Cromosoma plegado alrededor del núcleo de ARN que, posteriormente [**C**], se superenrolla por la ADN girasa (topoisomerasa II). Las quinolonas interfieren en la acción de esta enzima. *(Modificado de Smith JT 1985 In: Greenwood D, O'Grady F (eds) Scientific Basis of Antimicrobial Therapy. Cambridge University Press, Cambridge, p. 69.)*

Las *polimixinas* son antibióticos peptídicos catiónicos, que contienen grupos hidrófilos y lipófilos, con un efecto selectivo sobre la membrana de las células bacterianas. Se comportan como detergentes, rompiendo los fosfolípidos de la membrana celular y destruyendo la célula.

Las células fúngicas, a diferencia de las células de los mamíferos y las bacterias, poseen grandes cantidades de *ergosterol* en la membrana plasmática. El ergosterol facilita la unión de los *antibióticos poliénicos* (p. ej., **nistatina** y **anfotericina;** capítulo 53), que actúan como ionóforos y producen una fuga de cationes del citoplasma.

Los azoles, como el **itraconazol,** presentan una acción antimicótica porque inhiben la síntesis de ergosterol, alterando la función de las enzimas asociadas a la membrana. Los azoles también afectan a las bacterias grampositivas y su selectividad se asocia a la presencia de elevadas concentraciones de ácidos grasos libres en la membrana de los microorganismos sensibles (capítulo 53).

ORGÁNULOS INTRACELULARES

Microtúbulos y microfilamentos

Los benzoimidazoles (p. ej., **albendazol**) tienen actividad antihelmíntica porque se unen de manera selectiva a la tubulina del parásito e impiden la formación de microtúbulos (capítulo 55).

Vacuolas alimenticias

La forma eritrocítica del plasmodio del paludismo se alimenta de la hemoglobina del huésped, que es digerida por proteasas de la vacuola alimenticia del parásito y el producto final, el grupo hemo, pierde su toxicidad por polimerización. La **cloroquina** presenta una acción antipalúdica al inhibir la polimerasa del hemo del plasmodio (capítulo 54).

FIBRAS MUSCULARES

Algunos antihelmínticos tienen una acción selectiva sobre las células musculares de los helmintos (capítulo 55). La **piperacina** es un agonista de los canales de cloruro específicos de parásitos regulados por el ácido γ-aminobutírico (GABA) en el músculo de los nematodos, hiperpolarizando la membrana de la fibra muscular y paralizando al gusano; las **avermectinas** aumentan la permeabilidad al cloruro en el músculo de los helmintos, posiblemente por un mecanismo similar. El **pirantel** (que apenas se utiliza ya) y el **levamisol** son agonistas de los receptores colinérgicos nicotínicos del músculo de los nematodos, lo que origina una contracción seguida de parálisis (capítulo 55).

Estructuras de la célula que son dianas de la quimioterapia

- La membrana plasmática se ve afectada por:
  - La **anfotericina,** que actúa como ionóforo en las células fúngicas.
  - Los azoles, que inhiben la síntesis de ergosterol de la membrana de los hongos.
- La función de los microtúbulos se desorganiza por:
  - Los benzoimidazoles (antihelmínticos).
- Las fibras musculares se afectan por:
  - Las avermectinas (antihelmínticos), que aumentan la permeabilidad a Cl^-.
  - El **pirantel** (antihelmíntico), que estimula los receptores nicotínicos de los nematodos, produciendo finalmente una parálisis muscular.

RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS

Desde los años cuarenta, el desarrollo de fármacos eficaces y seguros para tratar las infecciones bacterianas ha revolucionado el tratamiento médico y ha disminuido notablemente la morbilidad y mortalidad de las enfermedades microbianas. Lamentablemente, el desarrollo de antibacterianos eficaces se ha acompañado de la aparición de microorganismos resistentes a los mismos.

No obstante, el «resistoma» bacteriano (como se conoce al conjunto de genes que determinan la resistencia) es anterior al advenimiento de los antibióticos. Originalmente evolucionó para contrarrestar los compuestos bactericidas presentes en los hábitats naturales de los microorganismos, y ha ido cambiando para adaptarse a los retos que plantean los modernos antibióticos utilizados en clínica (Cox y Wright, 2013). El corto tiempo de duplicación de muchas especies bacterianas les brinda grandes oportunidades para esta adaptación evolutiva. El fenómeno de resistencia impone graves restricciones a las opciones disponibles para el tratamiento médico de numerosas infecciones bacterianas. También se puede desarrollar resistencia a los quimioterápicos en protozoos, parásitos multicelulares (y también en poblaciones de células malignas, analizadas en el capítulo 56). Sin embargo, en este capítulo, el análisis se limita principalmente al mecanismo de resistencia en las bacterias.

La resistencia a los antibióticos puede ser *innata* o *adquirida.* Hay tres mecanismos básicos a través de los cuales se expande:

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

1. Por transferencia de bacterias resistentes entre personas.
2. Por transferencia de genes de resistencia entre bacterias (habitualmente en plásmidos).
3. Por transferencia de genes de resistencia entre elementos genéticos del interior de la bacteria, en transposones.

Es importante comprender los mecanismos implicados en la resistencia a los antibióticos para lograr una utilización sensata de estos fármacos en la práctica clínica («política antibiótica») y para el desarrollo de nuevos antibacterianos que eviten la resistencia. Una consecuencia de los estudios de resistencias ha sido el desarrollo de nuevas técnicas para clonar ADN utilizando plásmidos, lo que ha permitido utilizar bacterias para producir proteínas recombinantes para uso terapéutico (v. capítulo 59).

DETERMINANTES GENÉTICOS DE LA RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS

DETERMINANTES CROMOSÓMICOS: MUTACIONES

▼La tasa de mutación espontánea en las poblaciones bacterianas para cualquier gen es muy baja y existe una probabilidad aproximada de 1 por cada 10 millones de que una bacteria, al dividirse, dé lugar a una bacteria hija que contenga una mutación de un gen concreto. Sin embargo, dado que en una infección puede haber muchas más bacterias, la probabilidad de que exista una mutación que produzca un cambio que genere resistencia a fármacos es bastante elevada. Afortunadamente, la presencia de unos mutantes no suele bastar para producir resistencia: a pesar de la ventaja selectiva que los mutantes resistentes poseen, la drástica reducción de la población microbiana por el antibiótico permite que las defensas naturales del huésped (v. capítulo 6) prevalezcan al menos en las infecciones agudas, si no en las crónicas. No obstante, el resultado puede no ser tan positivo cuando la infección primaria está causada por una cepa resistente a los fármacos.

AMPLIFICACIÓN DE GENES

▼La *duplicación* y la *amplificación de genes* son mecanismos importantes para el desarrollo de resistencias en algunos organismos (Sandegren y Andersson, 2009). Según esta idea, el tratamiento con antibióticos puede inducir la formación de un número aumentado de copias de genes de resistencia preexistentes, como enzimas destructoras de antibiótico y bombas de expulsión.

DETERMINANTES EXTRACROMOSÓMICOS: PLÁSMIDOS

▼Muchas especies de bacterias contienen, además del cromosoma, elementos genéticos extracromosómicos denominados *plásmidos,* que se encuentran libres en el citoplasma. Son elementos genéticos diferentes al cromosoma que se pueden replicar de forma independiente. Consisten en bucles cerrados de ADN que pueden estar formados por un solo gen o por muchos genes, hasta 500 o más. De algunos plásmidos existen solo unas pocas copias, y de otros puede haber muchas, dependiendo del tipo, así como más de un tipo de plásmidos en cada célula bacteriana. Los plásmidos que contienen genes de resistencia a antibióticos *(genes r)* se denominan *plásmidos R*. Buena parte de la resistencia a fármacos que se encuentra en la clínica está determinada por plásmidos. No se sabe cómo surgen estos genes.

El conjunto del proceso se puede desarrollar con una sorprendente rapidez. *Staphylococcus aureus,* por ejemplo, es un microorganismo destacado por su capacidad para desarrollar resistencia a los antibióticos. Habiéndose hecho completamente resistente a la penicilina a través de mecanismos mediados por plásmidos, este organismo fue capaz, en apenas 1-2 años, de adquirir resistencia también al antibiótico que la sustituyó: la **meticilina** (de Lencastre et al., 2007).

TRANSFERENCIA DE GENES DE RESISTENCIA ENTRE ELEMENTOS GENÉTICOS DEL INTERIOR DE LA BACTERIA

Transposones

▼Algunos fragmentos de ADN se transfieren (transponen) con bastante rapidez desde un plásmido a otro y también desde un plásmido al cromosoma o viceversa. Esto es así porque puede existir una integración de estos segmentos de ADN (que se denominan *transposones*) en el ADN aceptor independientemente del mecanismo normal de recombinación genética homóloga. Los transposones, a diferencia de los plásmidos, no pueden replicarse de forma independiente, aunque algunos pueden hacerlo durante el proceso de integración (fig. 50.7), lo que da lugar a una copia tanto del ADN donante como del ADN aceptor. Los transposones pueden llevar uno o más genes de resistencia y pueden «hacer autoestop» en un plásmido hacia una nueva especie de bacteria; incluso cuando un plásmido no se puede replicar en el nuevo huésped, el transposón puede transferirse a su cromosoma o a sus plásmidos naturales. Esto puede ser responsable de la distribución generalizada de ciertos genes de resistencia en diferentes plásmidos R y en bacterias no relacionadas.

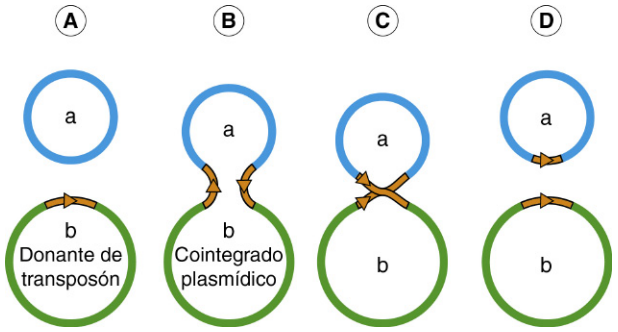


Fig. 50.7 Ejemplo de transferencia y replicación de un transposón (que puede transportar genes que codifican la resistencia a antibióticos). [**A**] Dos plásmidos, a y b, de los cuales el plásmido b contiene un transposón (que se muestra en marrón). [**B**] Una enzima codificada por el transposón escinde el ADN del plásmido donante b y el plásmido diana a, para formar un cointegrado. Durante este proceso se replica el transposón. [**C**] Una enzima codificada por el transposón «resuelve» el cointegrado. [**D**] Ahora los dos plásmidos contienen el ADN del transposón.

Casetes génicos e integrones

▼Los plásmidos y los transposones no son los únicos mecanismos que ha desarrollado la selección natural para frustrar las esperanzas de los microbiólogos/quimioterapeutas. La resistencia (de hecho, la *resistencia a múltiples fármacos*) también se puede propagar por otro elemento móvil, el *casete génico*, que está formado por un gen de resistencia unido a un pequeño sitio de reconocimiento. Se pueden almacenar juntos varios casetes en una *matriz multicasete,* que, a su vez, se puede integrar en una unidad móvil de ADN de mayor tamaño, denominada *integrón*. El integrón (que puede estar localizado en un transposón) contiene un gen para una enzima, la *integrasa (recombinasa),* que inserta los casetes en puntos concretos del integrón. Este sistema (transposón/integrón/matriz de casete multirresistencia) permite una transferencia especialmente rápida y eficiente de la resistencia a múltiples fármacos entre elementos genéticos, tanto dentro de la bacteria como entre ellas.

TRANSFERENCIA DE GENES DE RESISTENCIA ENTRE BACTERIAS

▼La transferencia de genes de resistencia entre bacterias de la misma especie y de diferentes especies tiene una importancia fundamental en la propagación de la resistencia a antibióticos. El mecanismo más importante en este sentido es la *conjugación.* Otro de los mecanismos de transferencia de genes, la *transducción,* es menos importante en la difusión de los genes de resistencia.

Conjugación

▼La conjugación supone un contacto célula-célula durante el cual se transfiere el ADN cromosómico o extracromosómico desde una bacteria a otra. Es el principal mecanismo para la propagación de la resistencia. La posibilidad de conjugación está codificada en los *plásmidos de conjugación;* son plásmidos que contienen genes de transferencia que, en las bacterias coliformes, codifican la producción por la bacteria huésped de túbulos superficiales de proteínas que conectan las dos células, los *pili sexuales.* El plásmido de conjugación pasa entonces desde una bacteria a la otra, que es habitualmente de la misma

especie. Muchas bacterias gramnegativas y algunas grampositivas se pueden conjugar. Algunos plásmidos atraviesan las barreras de especie y, dado que aceptan un huésped tan fácilmente como otro, se definen de manera sugerente como *plásmidos promiscuos*. Muchos plásmidos R son conjugativos. Los plásmidos no conjugativos, cuando coexisten en una célula «donante» que tiene plásmidos conjugativos, pueden «hacer autoestop» desde una bacteria a otra con el plásmido conjugativo. La transferencia de resistencia mediante conjugación es significativa en poblaciones de bacterias que normalmente se encuentran en altas densidades, como ocurre en el intestino.

Transducción

▼La *transducción* es un proceso mediante el cual el ADN plasmídico se encierra en un virus bacteriano (o *fago*) y se transfiere a otra bacteria de la misma especie. Es un medio relativamente ineficaz de transferencia de material genético, pero es clínicamente importante en la transmisión de genes de resistencia entre cepas de estafilococos y de estreptococos.

Transformación

▼En unas pocas especies, en condiciones naturales una bacteria puede sufrir una *transformación* al captar ADN desnudo desde su entorno e incorporarlo en su genoma mediante el mecanismo normal de recombinación homóloga. Sin embargo, este mecanismo probablemente no es importante clínicamente.

Resistencia a antibióticos

- La resistencia farmacológica de las poblaciones bacterianas se puede propagar de persona a persona por bacterias, de bacteria a bacteria por plásmidos y de plásmido a plásmido (o a un cromosoma) por transposones.
- Las matrices multicasete de genes de resistencia a fármacos pueden transferirse entre bacterias, dando lugar a diseminación de cepas resistentes a múltiples fármacos.
- Los plásmidos son elementos genéticos extracromosómicos que se pueden replicar de manera independiente y que transportan genes que codifican la resistencia a antibióticos (genes r).
- El principal método de transferencia de los genes r desde una bacteria a otra es mediante plásmidos conjugativos. La bacteria fabrica un tubo de conexión con otras bacterias, a través del cual puede pasar el propio plásmido.
- Un método menos frecuente de transferencia es la transducción, es decir, la transmisión de un plásmido portador de un gen r hacia el interior de otra bacteria mediante un virus bacteriano (o fago).
- Los transposones son fragmentos de ADN que se pueden transponer de un plásmido a otro y también desde un plásmido a un cromosoma, y viceversa. Por ejemplo, un transposón portador de un gen r de un plásmido codifica enzimas que producen la integración de ese plásmido en otro plásmido, seguido de su separación; durante esto, el transposón se replica, de modo que los dos plásmidos contendrán el transposón portador del gen r.

MECANISMOS BIOQUÍMICOS DE LA RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS

PRODUCCIÓN DE UNA ENZIMA QUE INACTIVA EL FÁRMACO

Inactivación de los antibióticos β-lactámicos

El ejemplo más importante de resistencia causada por inactivación del fármaco son los *antibióticos β-lactámicos*. Las enzimas implicadas son las *β-lactamasas,* que escinden el anillo β-lactámico de las penicilinas y las **cefalosporinas** (v. capítulo 51).

La resistencia cruzada entre las dos clases de antibióticos no es completa, porque algunas β-lactamasas tienen preferencia por las penicilinas y otras por las cefalosporinas.

▼Los *estafilococos* son las principales bacterias que producen β-lactamasas y los genes que codifican estas enzimas están en plásmidos que se pueden transferir mediante transducción. En los estafilococos, la enzima es inducible (es decir, no se expresa en ausencia del fármaco), pero concentraciones mínimas y subinhibitorias dan lugar a un aumento de la producción de la enzima de 50 a 80 veces. La enzima puede atravesar la envoltura e inactivar las moléculas del antibiótico en el medio circundante. El grave problema clínico que plantean los estafilococos resistentes por la producción de β-lactamasas se abordó con el desarrollo de penicilinas semisintéticas (como la meticilina) y de nuevos antibióticos β-lactámicos (**monobactámicos** y **carbapenémicos**) y cefalosporinas (como el **cefamandol**), que eran menos sensibles a la inactivación. Más adelante se aborda el problema cada vez más importante de la infección por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM).

Las bacterias gramnegativas también pueden producir β-lactamasas, que son un factor significativo en su resistencia a los antibióticos β-lactámicos semisintéticos de amplio espectro. En estos microorganismos, las enzimas pueden estar codificadas por genes cromosómicos o por genes plasmídicos. En los primeros, las enzimas pueden ser inducibles. En los últimos se producen de manera constitutiva. Cuando esto sucede, la enzima no inactiva el fármaco en el entorno, sino que siguen unidas en ciertos puntos de la pared celular, impidiendo el acceso del fármaco al sitio diana asociado a la membrana. Muchas de estas β-lactamasas están codificadas por transposones, algunos de los cuales también llevan determinantes de resistencia a otros antibióticos.

Inactivación de cloranfenicol

La inactivación de **cloranfenicol** se realiza mediante la *cloranfenicol acetiltransferasa,* una enzima que producen cepas resistentes de bacterias grampositivas y gramnegativas, y el gen de resistencia es transportado por plásmidos. En las bacterias gramnegativas, la enzima aparece de manera constitutiva, lo que da lugar a niveles de resistencia cinco veces mayores que en las bacterias grampositivas, en las que la enzima es inducible.

Inactivación de los aminoglucósidos

La inactivación de los **aminoglucósidos** puede deberse a fosforilación, adenilación o acetilación, y se han encontrado las enzimas necesarias en bacterias gramnegativas y grampositivas. Los genes de resistencia se transportan en plásmidos y algunos se encuentran en transposones.

Muchos otros ejemplos de este tipo han sido expuestos por Wright (2005) y Giedraitiene et al. (2011).

ALTERACIÓN DEL SITIO SENSIBLE AL FÁRMACO O DEL SITIO DE UNIÓN DEL FÁRMACO

El sitio de unión de los aminoglucósidos en la subunidad 30S del ribosoma puede alterarse como consecuencia de una mutación cromosómica. Una alteración mediada por plásmidos de la proteína del sitio de unión de la **eritromicina** en la subunidad 50S es la base de la resistencia a este antibiótico, y también se ha descrito una menor unión de las fluoroquinolonas debida a una mutación puntual de la ADN girasa A. La base de la resistencia a la **rifampicina** es una alteración de la ARN polimerasa dependiente de ADN que está determinada por una mutación cromosómica.

Además de adquirir resistencia a los β-lactámicos por la producción de β-lactamasas, algunas cepas de *S. aureus* se han hecho resistentes incluso a algunos β-lactámicos que no se inactivan de manera significativa por las β-lactamasas (p. ej., meticilina), debido a la expresión de una proteína adicional de unión a β-lactámicos codificada por un gen cromosómico que ha mutado. Para consultar otros ejemplos de este tipo de acción, véase Lambert (2005).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

DISMINUCIÓN DE LA ACUMULACIÓN DEL FÁRMACO EN LA BACTERIA

Un ejemplo de disminución de la acumulación del fármaco es la resistencia a las **tetraciclinas** mediada por plásmidos en bacterias grampositivas y gramnegativas. Los genes de resistencia del plásmido codifican proteínas inducibles de la membrana bacteriana, las cuales, de forma dependiente de energía, favorecen la salida de las tetraciclinas y, por tanto, la resistencia. Este tipo de resistencia es frecuente y ha reducido en gran medida la utilidad de las tetraciclinas en los humanos y en medicina veterinaria. La resistencia de *S. aureus* a la eritromicina y a otros macrólidos, así como a las fluoroquinolonas, también puede ser consecuencia de una salida dependiente de energía. Los inhibidores de estas bombas pueden resultar útiles como complemento de los antibióticos (Van Bambeke et al., 2006).

Hay datos recientes de la inhibición determinada por plásmidos de la síntesis de *porinas,* la cual podría afectar a los antibióticos hidrófilos que entran en la bacteria a través de estos canales llenos de agua de la membrana externa. La alteración de la permeabilidad como consecuencia de mutaciones cromosómicas que afectan a los polisacáridos de la membrana externa de las bacterias gramnegativas puede conferir una mayor resistencia a la **ampicilina.** Se ha descrito que las mutaciones que afectan a los componentes de la envoltura afectan a la acumulación de: aminoglucósidos, β-lactámicos, cloranfenicol, antibióticos peptídicos y tetraciclinas.

ALTERACIÓN DE LAS VÍAS ENZIMÁTICAS

La resistencia al trimetoprim es consecuencia de la síntesis dirigida por plásmidos de una *dihidrofolato reductasa* con afinidad escasa o nula por el trimetoprim. Se transfiere mediante transducción y se puede propagar mediante transposones.

La resistencia de muchas bacterias a las sulfamidas está mediada por plásmidos y se debe a la producción de una forma de *dihidropteroato sintetasa* con una baja afinidad por las sulfamidas, pero sin cambios en la afinidad por el PABA. Se ha observado que las bacterias que provocan infecciones graves tienen plásmidos con genes de resistencia a las sulfamidas y al trimetoprim.

Mecanismos bioquímicos de resistencia a antibióticos



Los principales mecanismos son los siguientes:

- *Producción de enzimas que inactivan el fármaco:* por ejemplo, las β-lactamasas inactivan las **penicilinas;** las acetiltransferasas inactivan el **cloranfenicol;** las cinasas y otras enzimas inactivan los aminoglucósidos.
- *Alteración de los sitios de unión a fármacos:* esto ocurre con los aminoglucósidos, la **eritromicina** y la **penicilina.**
- *Reducción de la acumulación del fármaco en la bacteria:* por ejemplo, las tetraciclinas.
- *Alteración de las vías enzimáticas:* por ejemplo, la dihidrofolato reductasa se hace insensible a la **trimetoprim.**

ESTADO ACTUAL DE LA RESISTENCIA BACTERIANA A LOS ANTIBIÓTICOS

El desarrollo más preocupante de resistencias ha tenido lugar en los estafilococos, una de las causas más frecuentes de infecciones hematógenas hospitalarias y muchas de cuyas cepas actualmente son resistentes a casi todos los antibióticos disponibles (de Lencastre et al., 2007). Además de la resistencia a algunos β-lactámicos debida a la producción de β-lactamasas y a la síntesis de una proteína adicional de unión a β-lactámicos, que hace que sean resistentes a la meticilina, *S. aureus* también puede manifestar resistencia a otros antibióticos, como se señala a continuación:

- **Estreptomicina** (debido a una alteración determinada cromosómicamente del sitio diana).
- Aminoglucósidos en general (debido a la alteración del sitio diana y a enzimas inactivadoras determinadas por plásmidos).
- Cloranfenicol y macrólidos (debido a enzimas determinadas por plásmidos).
- Trimetoprim (debido a la dihidrofolato reductasa resistente a fármacos codificada por transposones).
- Sulfamidas (debido al aumento de la producción del PABA determinada cromosómicamente).
- Rifampicina (se piensa que está producida por un aumento de la salida del fármaco determinada por cromosomas y por plásmidos).
- **Ácido fusídico** (debido a una menor afinidad del sitio diana mediada por cromosomas o a una reducción de la permeabilidad al fármaco codificada por plásmidos).
- Quinolonas, por ejemplo, el **ciprofloxacino** y el norfloxacino (debido a una reducción de la captación determinada cromosómicamente).

Las infecciones por SARM, son un problema grave, sobre todo en los hospitales, donde se pueden propagar rápidamente en los pacientes ancianos o con enfermedades graves y en los pacientes con quemaduras o heridas. Hasta hace poco, el glucopéptido **vancomicina** era el último recurso frente al SARM, pero, a manera de presagio, en 1997 se aislaron cepas de SARM que mostraban reducción de su sensibilidad a este fármaco en pacientes hospitalizados de EE. UU. y Japón y, más recientemente, en el medio ambulatorio. Las infecciones por SARM están aumentando en todo el mundo.

La resistencia a la vancomicina parece haberse desarrollado de manera espontánea. Esto podría tener consecuencias clínicas importantes y no solo en las infecciones que se contraen dentro del hospital por SARM. Se había pensado que las bacterias resistentes a antibióticos eran peligrosas únicamente para los pacientes graves y hospitalizados, porque la carga genética de los genes de resistencia múltiple conllevaría una menor virulencia; sin embargo, para nuestra preocupación, se ha comprobado que esto no es así, ahora se sabe que el espectro y la frecuencia de enfermedad que producen los estafilococos sensibles y los resistentes a la meticilina son similares.

▼ En los últimos años, los *enterococos* han desarrollado rápidamente resistencias a muchos quimioterápicos y se han convertido en el segundo patógeno nosocomial más frecuente. Los enterococos no patógenos están presentes de manera generalizada en el intestino, tienen resistencia intrínseca a muchos antibacterianos y se pueden hacer resistentes a otros fármacos con facilidad al captar plásmidos y transposones que transportan genes de resistencia relevantes; esta resistencia se transfiere con facilidad a los enterococos patógenos invasores.

Los enterococos, que ya eran multirresistentes, han desarrollado recientemente resistencias a vancomicina (v. Arias y Murray, 2012). Parece que esto se debe a la sustitución de D-Ala-D-Ala por D-Ala-D-lactato en la cadena de péptidos unida a *N*-acetilglucosamina-ácido *N*-acetilmurámico (G-M) en los primeros pasos de la síntesis de peptidoglucano (v. fig. 50.3; capítulo 51). Existe una gran preocupación acerca de la posibilidad de transferencia de la resistencia a la vancomicina desde los enterococos a los estafilococos, ya que pueden coexistir en el mismo paciente.

Además, muchos otros patógenos están desarrollando o han desarrollado resistencia a fármacos que se utilizan con frecuencia. La lista incluye, entre otros, *Pseudomonas aeruginosa, Streptococcus pyogenes, S. pneumoniae, Neisseria meningitidis, Neisseria gonorrhoeae, Haemophilus influenzae, Haemophilus ducreyi,* así como especies de *Mycobacterium, Campylobacter* y *Bacteroides*. En la actualidad, algunas cepas de *Mycobacterium tuberculosis* pueden eludir a todos los antibióticos del arsenal clínico y se ha descrito que la tuberculosis, que en otro momento se consideró que se trataba con facilidad, vuelve a ser causa de una elevada mortalidad. Por fortuna, algunos glucopéptidos y otros antibióticos (p. ej., **teicoplanina, daptomicina** y **linezolid;**

v. capítulo 51) que se utilizan para tratar las cepas de grampositivos resistentes han conservado en buena medida su potencial. A pesar de ello, perdura el riesgo de desarrollo de resistencias cuando se utilizan de forma inadecuada.

Tanto prescriptores como consumidores deben asumir la responsabilidad en el creciente problema de las resistencias. El uso indiscriminado de antibióticos en medicina humana y veterinaria y su utilización en los alimentos para animales han contribuido de forma evidente al aumento de las cepas resistentes. Algunos gobiernos e instituciones reguladoras (p. ej., la Unión Europea) han desarrollado medidas políticas y sociales para tratar de frenar estos excesos y han conseguido éxitos parciales, al menos.

Sin embargo, el tema de la disminución de la eficacia de los antibióticos no solo tiene que ver con las contramedidas bacterianas. Históricamente, los antibióticos habían sido uno de los pilares de la industria farmacéutica y en torno a 1970 se pensaba que las enfermedades infecciosas habían sido derrotadas.[4] La mayor parte de los fármacos desarrollados desde entonces son resultado de cambios graduales en la estructura de un número relativamente escaso de estructuras moleculares conocidas, como los β-lactámicos, la resistencia a los cuales se desarrolló con rapidez. Muchas empresas farmacéuticas redujeron sus esfuerzos en este ámbito, a pesar de la continua necesidad de compuestos que actuaran mediante nuevos mecanismos, acordes con la evolución del potencial de adaptación de los patógenos. Las infecciones resistentes a fármacos son contempladas ahora por la Organización Mundial de la Salud como una grave amenaza, que requiere nuevos incentivos para la investigación en un área que, en cierta medida, se ha abandonado en los últimos tiempos.

[4]En 1967, el US Surgeon General anunció que (de hecho) las enfermedades infecciosas habían sido derrotadas, por lo que los investigadores debían empezar a interesarse más bien por las enfermedades crónicas.

Multirresistencia a fármacos

Muchas bacterias patógenas han desarrollado resistencia a antibióticos que se utilizan habitualmente; algunos ejemplos son:

- Algunas cepas de estafilococos y enterococos son resistentes a prácticamente todos los antibióticos actuales y la resistencia se transfiere mediante transposones y plásmidos; estos microorganismos pueden ocasionar infecciones nosocomiales graves y prácticamente intratables.
- Algunas cepas de *Mycobacterium tuberculosis* se han hecho resistentes a la mayoría de los fármacos antituberculosos.

BIBLIOGRAFÍA Y LECTURAS RECOMENDADAS

Amyes, S.G.B., 2001. Magic Bullets, Lost Horizons: The Rise and Fall of Antibiotics. Taylor & Francis, London. (*Thought-provoking book by a bacteriologist with wide experience in bacterial resistance and genetics; he opines that unless the problem of antibiotic resistance is solved within 5 years, 'we are going to slip further into the abyss of uncontrollable infection'*)

Arias, C.A., Murray, B.E., 2012. The rise of the *Enterococcus:* beyond vancomycin resistance. Nat. Rev. Microbiol. 10, 266-278. (*A comprehensive review dealing with many aspects of vancomycin resistance in enterococci and other species. Highly recommended*)

Barrett, C.T., Barrett, J.F., 2003. Antibacterials: are the new entries enough to deal with the emerging resistance problem? Curr. Opin. Biotechnol. 14, 621-626. (*Good general review with some compelling examples and a round-up of new drug candidates*)

Bax, R., Mullan, N., Verhoef, J., 2000. The millennium bugs – the need for and development of new antibacterials. Int. J. Antimicrob. Agents 16, 51-59. (*Excellent review of the problem of resistance and some potential new antibiotics*)

Cox, G., Wright, G.D., 2013. Intrinsic antibiotic resistance: mechanisms, origins, challenges and solutions. Int. J. Med. Microbiol. 303, 287-292. (*This paper reviews general mechanisms of bacterial resistance based upon the notion that resistance is a naturally occurring defence in bacteria. Recommended*)

de Lencastre, H., Oliveira, D., Tomasz, A., 2007. Antibiotic resistant *Staphylococcus aureus:* a paradigm of adaptive power. Curr. Opin. Microbiol. 10, 428-435. (*A little specialised, but worth reading. It details the extraordinary ability of this organism to survive attack by virtually all the drugs in our antibiotic arsenal*)

Giedraitiene, A., Vitkauskiene, A., Naginiene, R., Pavilonis, A., 2011. Antibiotic resistance mechanisms of clinically important bacteria. Medicina 47, 137-146. (*Good review of resistance mechanisms*)

Hawkey, P.M., 1998. The origins and molecular basis of antibiotic resistance. Br. Med. J. 7159, 657-659. (*Succinct overview of resistance; useful, simple diagrams; this is one of 12 papers on resistance in this issue of the journal*)

Knodler, L.A., Celli, J., Finlay, B.B., 2001. Pathogenic trickery: deception of host cell processes. Mol. Cell. Biol. 2, 578-588. (*Discusses bacterial ploys to subvert or block normal host cellular processes: mimicking the ligands for host cell receptors or signalling pathways. Useful list of examples*)

Lambert, P.A., 2005. Bacterial resistance to antibiotics: modified target sites. Adv. Drug Deliv. Rev. 57, 1471-1485. (*Excellent review dealing with this important topic. Numerous examples drawn from studies with many different bacterial species*)

Levy, S.B., 1998. The challenge of antibiotic resistance. Sci. Am. March., 32-39. (*Simple, clear review by an expert in the field; excellent diagrams*)

Michel, M., Gutman, L., 1997. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococci: therapeutic realities and possibilities. Lancet 349, 1901-1906. (*Good review article; useful diagram; suggests schemes for medical management of infections caused by resistant organisms*)

Noble, W.C., Virani, Z., Cree, R.G., 1992. Co-transfer of vancomycin and other resistance genes from *Enterococcus faecalis* NCTC 12201 to *Staphylococcus aureus*. FEMS Microbiol. Lett. 72, 195-198.

Recchia, G.D., Hall, R.M., 1995. Gene cassettes: a new class of mobile element. Microbiology 141, 3015-3027. (*Detailed coverage of this unusual mechanism*)

Sandegren, L., Andersson, D.I., 2009. Bacterial gene amplification: implications for the evolution of antibiotic resistance. Nat. Rev. Microbiol. 7, 578-588.

Shlaes, D.M., 2003. The abandonment of antibacterials: why and wherefore? Curr. Opin. Pharmacol. 3, 470-473. (*A good review that explains the reasons underlying the resistance problem and the regulatory and other hurdles that must be overcome before new antibacterials appear on to the market; almost apocalyptic in tone*)

St Georgiev, V., 2000. Membrane transporters and antifungal drug resistance. Curr. Drug Targets 1, 184-261. (*Discusses various aspects of multidrug resistance in disease-causing fungi in the context of targeted drug development*)

Van Bambeke, F., Pages, J.M., Lee, V.J., 2006. Inhibitors of bacterial efflux pumps as adjuvants in antibiotic treatments and diagnostic tools for detection of resistance by efflux. Recent. Pat. Antiinfect. Drug Discov. 1, 157-175.

van Belkum, A., 2000. Molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains: state of affairs and tomorrow's possibilities. Microb. Drug Resist. 6, 173-187.

Volpato, J.P., Pelletier, J.N., 2009. Mutational 'hot-spots' in mammalian, bacterial and protozoal dihydrofolate reductases associated with antifolate resistance: sequence and structural comparison. Drug Resist. Updat. 12, 28-41.

Walsh, C., 2000. Molecular mechanisms that confer antibacterial drug resistance. Nature 406, 775-781. (*Excellent review outlining the mechanisms of action of antibiotics and the resistance ploys of bacteria; very good diagrams*)

Woodford, N., 2005. Biological counterstrike: antibiotic resistance mechanisms of Gram-positive cocci. Clin. Microbiol. Infect. 3, 2-21. (*A useful reference that classifies antibiotic resistance as one of the major public health concerns of the 21st century and discusses drug treatment for resistant strains*)

Wright, G.D., 2005. Bacterial resistance to antibiotics: enzymatic degradation and modification. Adv. Drug Deliv. Rev. 57, 1451-1470. (*This comprehensive review gives details of the many pathways that have evolved in bacteria to destroy antibiotics. A little complex, but fascinating reading*)

Zasloff, M., 2002. Antimicrobial peptides of multicellular organisms. Nature 415, 389-395. (*Thought-provoking article about the potent broad-spectrum antimicrobial peptides possessed by both animals and plants, which are used to fend off a wide range of microbes; it is suggested that exploiting these might be one answer to the problem of antibiotic resistance*)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

51 Antibacterianos

RESUMEN

En este capítulo seguimos desarrollando las ideas que planteábamos en el anterior. Un estudio detallado de la bacteriología excede los límites de este libro; no obstante, la tabla 51.1 proporciona información sobre algunos microorganismos patógenos importantes para situar al lector en el contexto adecuado. Se describen las principales clases de fármacos antibacterianos[1] (tabla 51.2), sus mecanismos de acción, sus propiedades farmacocinéticas más destacadas y sus efectos adversos. El capítulo concluye con un resumen de las nuevas líneas de investigación en este importantísimo campo.

INTRODUCCIÓN

En 1928, Alexander Fleming, que por aquel entonces trabajaba en el St. Mary's Hospital de Londres, observó que una placa de cultivo con estafilococos se había contaminado con un hongo filamentoso del género *Penicillium.* Tuvo la perspicacia de darse cuenta de que el crecimiento bacteriano se había inhibido en las proximidades del hongo, una observación de trascendental importancia. A continuación procedió a obtener un cultivo puro del hongo y demostró que producía una sustancia con actividad antibacteriana a la que denominó **penicilina.** Más adelante, en Oxford, en 1940, Florey, Chain et al. prepararon y purificaron penicilina en grandes cantidades para estudiar sus efectos antibacterianos. Demostraron que carecía de toxicidad para el huésped, pero que destruía los microorganismos patógenos en ratones infectados, lo que constituyó el inicio de la «era antibiótica». Setenta años más tarde, el número de diferentes tipos de antibióticos se ha multiplicado por 10, y hoy en día la práctica de la medicina sin utilizar estos fármacos sería impensable.

Tinción de Gram y estructura de la pared celular de las bacterias

La mayoría de las bacterias se pueden clasificar como *grampositivas* o *gramnegativas,* según se tiñan o no con la *técnica de tinción de Gram.* Esto se debe a diferencias fundamentales en la estructura de sus paredes bacterianas, la cual tiene implicaciones importantes para la acción de los antibióticos.

La estructura de la pared de los microorganismos grampositivos es relativamente simple. Tiene un espesor de entre 15 y 50 nm y está compuesta aproximadamente de un 50% de peptidoglucanos (v. capítulo 50), un 40-45% de polímeros ácidos (que hacen que la superficie celular sea muy polar y que tenga carga negativa) y un 5-10% de proteínas y polisacáridos. La alta polarización de la capa de polímeros influye en la penetración hacia el interior celular de moléculas ionizadas y, en este sentido, se ven favorecidas las que presentan carga positiva, como la **estreptomicina.**

La pared celular de los microorganismos gramnegativos es mucho más compleja. Desde la membrana plasmática y hacia el exterior está compuesta de:

- Un *espacio periplasmático,* que contiene enzimas y otros componentes.
- Una *capa de peptidoglucano* de 2 nm de espesor, que constituye el 5% de la masa de la pared celular, y que se encuentra unida con frecuencia a moléculas de lipoproteínas que se proyectan hacia el exterior.
- Una *membrana externa* consistente en una bicapa lipídica, parecida en cierta forma a la membrana plasmática, que contiene moléculas proteicas y (en su cara interna) lipoproteínas que se unen al peptidoglucano. Otras proteínas forman canales transmembrana denominados *porinas,* que contienen agua y a través de los cuales se pueden mover libremente los antibióticos hidrófilos.
- *Polisacáridos complejos,* que son componentes importantes de la superficie externa. Estos difieren según la cepa bacteriana de que se trate y son los que determinan su antigenicidad. Son también la fuente de *endotoxina,* que, cuando se libera *in vivo,* desencadena diversos fenómenos inflamatorios al activar el complemento y varias citocinas, y da lugar a fiebre, etc. (v. capítulo 6).

La dificultad para atravesar esta compleja capa externa es probablemente la razón por la que algunos antibióticos son menos activos frente a los microorganismos gramnegativos que frente a los grampositivos. También es una de las razones de la extraordinaria resistencia a los antibióticos que caracteriza a *Pseudomonas aeruginosa,* un patógeno capaz de provocar infecciones letales en pacientes neutropénicos, así como en heridos y quemados. Los lipopolisacáridos de la pared bacteriana son también una eficaz barrera frente a la penetración de algunos antibióticos, como la **bencilpenicilina,** la **meticilina,** los macrólidos, la **rifampicina,** el **ácido fusídico** y la **vancomicina.**

Para estudiar la farmacología de los diferentes fármacos antibacterianos conviene dividirlos en varios grupos según su mecanismo de acción.

AGENTES ANTIBACTERIANOS QUE INTERFIEREN EN LA SÍNTESIS O ACCIÓN DEL FOLATO

SULFAMIDAS

En 1930, antes de la introducción de la penicilina, Domagk realizó un trascendental descubrimiento al demostrar que un fármaco podía suprimir una infección bacteriana. El fármaco en cuestión era el prontosil,[2] un colorante que resultó ser un profármaco, inactivo *in vitro* y que se tenía que metabolizar *in vivo* para dar el producto activo, la **sulfanilamida** (fig. 51.1). Desde entonces se han desarrollado muchas sulfamidas, pero

[1]En sentido estricto, el término «antibiótico» solo es aplicable a los agentes antibacterianos producidos por un organismo para matar a otro (p. ej., la penicilina), y no a compuestos sintéticos como las sulfamidas. De todas formas, en la práctica, este matiz no se suele tener en cuenta, ya que existen muchos fármacos antibacterianos «semisintéticos» (p. ej., flucloxacilina).

[2]Domagk creyó erróneamente que las propiedades colorantes de los azocompuestos como el prontosil eran las causantes de su actividad antibacteriana. Utilizó el prontosil (un colorante rojo) para tratar a su joven hija que padecía una grave infección estreptocócica. La niña sobrevivió, pero su piel quedó teñida de color rojo durante el resto de su vida.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Tabla 51.1 Algunas bacterias patógenas con importancia clínica

Género	Morfología	Especie	Enfermedad
Gramnegativas			
Bordetella	Cocos	*B. pertussis*	Tos ferina
Brucella	Bacilos curvados	*B. abortus*	Brucelosis (en ganado y seres humanos)
Campylobacter	Bacilos espirales	*C. jejuni*	Intoxicación alimentaria
Escherichia	Bacilos	*E. coli*	Sepsis, infecciones de heridas, IVU
Haemophilus	Bacilos	*H. influenzae*	Infección aguda de las vías respiratorias, meningitis
Helicobacter	Bacilos móviles	*H. pylori*	Úlcera péptica, cáncer de estómago
Klebsiella	Bacilos capsulados	*K. pneumoniae*	Neumonía, sepsis
Legionella	Bacilos flagelados	*L. pneumophila*	Legionelosis
Neisseria	Diplococos	*N. gonorrhoeae*	Gonorrea
Pseudomonas	Bacilos flagelados	*P. aeruginosa*	Sepsis, infecciones respiratorias, IVU
Rickettsia	Cocos o cadenas	Varias especies	Infecciones transmitidas por garrapatas e insectos
Salmonella	Bacilos móviles	*S. typhimurium*	Intoxicación alimentaria
Shigella	Bacilos	*S. dysenteriae*	Disentería bacteriana
Yersinia	Bacilos	*Y. pestis*	Peste bubónica
Vibrio	Bacilos flagelados	*V. cholerae*	Cólera
Grampositivas			
Bacillus	Bacilos, cadenas	*B. anthracis*	Carbunco
Clostridium	Bacilos	*C. tetani*	Tétanos
Corynebacterium	Bacilos	*C. diphtheriae*	Difteria
Mycobacterium	Bacilos	*M. tuberculosis*	Tuberculosis
		M. leprae	Lepra
Staphylococcus	Cocos, acúmulos	*S. aureus*	Infecciones de heridas, forúnculos, sepsis
Streptococcus	Diplococos	*S. pneumoniae*	Neumonía, meningitis
	Cocos, cadenas	*S. pyogenes*	Escarlatina, fiebre reumática, celulitis
Otras			
Chlamydia	Gram «indeterminado»	*C. trachomatis*	Enfermedad ocular, infertilidad
Treponema	Bacilos espirales flagelados	*T. pallidum*	Sífilis

IVU, infección de las vías urinarias.

su importancia ha ido en declive debido a los crecientes problemas de resistencia. Las únicas sulfamidas que se siguen utilizando como antibacterianos sistémicos son el **sulfametoxazol** (generalmente en forma de **cotrimoxazol,** una asociación con **trimetoprim**), la **sulfasalacina** (que se absorbe mal en el tracto gastrointestinal y se utiliza en el tratamiento de la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn; v. capítulos 26 y 30). La **sulfadiacina** argéntica se utiliza por vía tópica, por ejemplo, en el tratamiento de quemaduras infectadas. Hay otras sulfamidas que se utilizan clínicamente de forma muy distinta (p. ej., el antiagregante **prasugrel,** capítulo 24, y la **acetazolamida,** un inhibidor de la anhidrasa carbónica, capítulo 29), pero que comparten con las anteriores algunos de sus efectos adversos.

Mecanismo de acción

La sulfanilamida es estructuralmente similar al ácido *p*-aminobenzoico (PABA; v. fig. 51.1), un precursor esencial en la síntesis del ácido fólico que las bacterias requieren para

Aplicaciones clínicas de las sulfamidas



- Asociadas a **trimetoprim (cotrimoxazol)** en el tratamiento de las infecciones por *Pneumocystis carinii* (ahora denominado *P. jirovecii*), de la toxoplasmosis y de la nocardiosis.
- Asociadas a **pirimetamina** en el tratamiento del paludismo resistente a los fármacos tradicionales (v. tabla 54-1) y de la toxoplasmosis.
- En la enfermedad inflamatoria intestinal se utiliza la **sulfasalacina** (combinación de sulfapiridina y aminosalicilato; v. capítulo 30).
- Para quemaduras infectadas (**sulfadiacina argéntica** por vía tópica).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 51.2 Perspectiva general de los fármacos antibacterianos y de sus mecanismos de acción

Familia	Ejemplos	Principales microorganismos sensibles	Mecanismo de acción
Sulfamidas	Sulfadiacina, sulfametoxazol, (trimetoprim)	*T. gondii, P. jirovecii*	Síntesis del folato bacteriano
β-lactámicos	PENICILINAS Bencilpenicilina, fenoximetilpenicilina	Sobre todo grampositivos; también algún gramnegativo	Síntesis del peptidoglucano de la pared celular
	Penicilinas resistentes a la penicilinasa Flucloxacilina, temocilina	Utilizadas para infecciones estafilocócicas	
	Penicilinas de amplio espectro Amoxicilina, ampicilina	Muchas especies grampositivas y gramnegativas	
	Penicilinas antipseudomonas Piperacilina, ticarcilina	Determinadas especies de gramnegativos, especialmente *P. aeruginosa*	
	MECILINAM Y DERIVADOS Pivmecilinam	Principalmente gramnegativos	
	CEFALOSPORINAS Cefaclor, cefadroxilo, cefalexina, cefixima, cefotaxima, cefpodoxima, cefradina, ceftarolina, ceftacidima, ceftriaxona, cefuroxima	Amplio espectro de actividad frente a grampositivos y gramnegativos	
	CARBAPENÉMICOS Ertapenem, imipenem, meropenem, doripenem	Numerosos grampositivos y gramnegativos	
	MONOBACTÁMICOS Aztreonam	Bacilos gramnegativos	
Glucopéptidos	Vancomicina, teicoplanina, daptomicina	Microorganismos grampositivos	
Polimixinas	Colistimetato, polimixina B	Microorganismos gramnegativos	Estructura de la membrana celular externa de las bacterias
Tetraciclinas	Demeclociclina, doxiciclina, limeciclina, minociclina, oxitetraciclina, tetraciclina, tigeciclina	Numerosos grampositivos y gramnegativos	Síntesis de proteínas bacterianas (inhibición de múltiples mecanismos, como la iniciación, la transpeptidación y la translocación; v. texto)
Aminoglucósidos	Amikacina, gentamicina, neomicina, tobramicina	Muchos gramnegativos, algunos grampositivos	
Macrólidos	Azitromicina, claritromicina, eritromicina, espiramicina, telitromicina	Parecidos a los de la penicilina	
Oxazolidinonas	Linezolid	Grampositivos	
Lincosamidas	Clindamicina	Grampositivos	
Anfenicoles	Cloranfenicol	Grampositivos y gramnegativos	
Estreptograminas	Quinupristina, dalfopristina	Grampositivos	
Antimicobacterianos	Capreomicina, clofacimina, cicloserina, dapsona, etambutol, isoniacida, piracinamida, rifabutina, rifampicina	La mayoría utilizados exclusivamente para infecciones por micobacterias	Diversos mecanismos (v. texto)
Quinolonas	Ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, ácido nalidíxico, norfloxacino, ofloxacino	Grampositivos y gramnegativos	Síntesis del ADN bacteriano
Varios	Ácido fusídico	Grampositivos	Síntesis de proteínas bacterianas
	Nitrofurantoína	IVU por gramnegativos	Daño del ADN bacteriano
	Metenamina	IVU por gramnegativos	Profármaco de formaldehído

No se muestran asociaciones de fármacos (p. ej., cofluampicil, flucloxacilina con ampicilina).

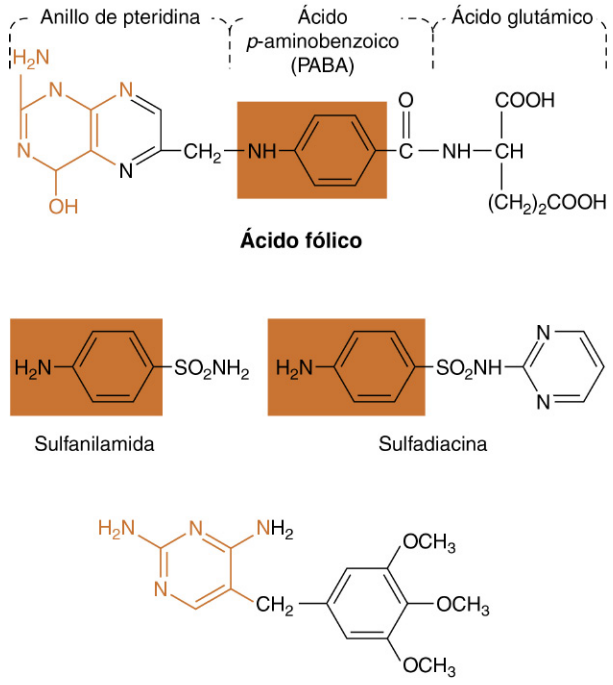


Fig. 51.1 Estructuras de dos sulfamidas típicas y del trimetoprim. Las estructuras ilustran la similitud entre las sulfamidas y la porción del ácido fólico correspondiente al ácido *p*-aminobenzoico (cuadros de color naranja), así como la posible relación entre los fármacos antifolato y la porción de pteridina (color naranja). El cotrimoxazol es una asociación de sulfametoxazol y trimetoprim.

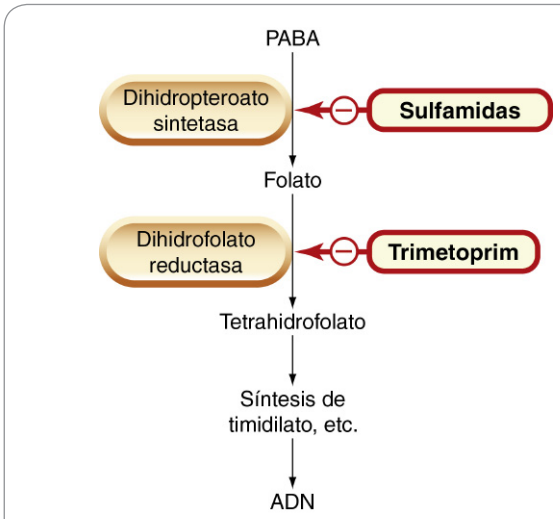


Fig. 51.2 Acción de las sulfamidas y del trimetoprim sobre la síntesis de folato en bacterias. Véanse en el capítulo 25 más detalles acerca de la síntesis de tetrahidrofolato, así como la comparación entre fármacos antifolato en la tabla 50.1. PABA, ácido *p*-aminobenzoico.

sintetizar ADN y ARN (v. capítulo 50). Las sulfamidas compiten con el PABA por la enzima *dihidropteroato sintetasa,* de modo que sus efectos se pueden contrarrestar mediante el aporte de cantidades adicionales de PABA. Esta es la razón por la que algunos anestésicos locales que son ésteres del PABA (como la **procaína;** v. capítulo 43) pueden antagonizar el efecto antibacteriano de estos fármacos.

▼Aunque no siempre tiene importancia clínica, existe una regla general según la cual los antibióticos que interfieren en la síntesis de la pared bacteriana (p. ej., penicilinas; v. tabla 51.2) o inhiben enzimas esenciales (como las quinolonas) suelen matar a las bacterias (es decir, son *bactericidas*). Aquellos que inhiben la síntesis de proteínas, como las tetraciclinas, tienden a ser *bacteriostáticos,* es decir, impiden el crecimiento y la replicación. Las sulfamidas pertenecen a este segundo grupo.

La acción de las sulfamidas se anula en presencia de pus o de productos de degradación tisular, ya que estos contienen timidina y purinas, que las bacterias emplean para superar la necesidad de ácido fólico. La resistencia es frecuente, está mediada por plásmidos (v. capítulo 50) y se debe a la síntesis de una enzima bacteriana insensible a estos fármacos.

Aspectos farmacocinéticos

La mayoría de las sulfamidas se administran por vía oral y, con la excepción de la sulfasalacina, se absorben bien y se distribuyen ampliamente por el organismo. Cuando se administran por vía tópica, existe riesgo de sensibilización o de la aparición de reacciones alérgicas.

Los fármacos penetran en los exudados inflamatorios y atraviesan tanto la barrera placentaria como la hematoencefálica. Se metabolizan principalmente en el hígado y el principal producto es un derivado acetilado que carece de actividad antibacteriana.

Efectos adversos

Entre los efectos adversos más importantes que hacen precisa la suspensión del tratamiento se encuentran la hepatitis, las reacciones de hipersensibilidad (exantemas como el síndrome de Stevens-Johnson o la necrólisis epidérmica tóxica, fiebre, reacciones anafilácticas; v. capítulo 57), la depresión de la médula ósea y la insuficiencia renal aguda debida a nefritis intersticial o cristaluria. Este último efecto se debe a la precipitación de metabolitos acetilados en la orina (capítulo 29). Puede producirse cianosis debida a la presencia de metahemoglobina, pero no es tan alarmante como parece. Entre los efectos adversos leves y moderados se encuentran las náuseas y los vómitos, las cefaleas y la depresión mental.

TRIMETOPRIM

Mecanismo de acción

El trimetoprim presenta similitud química con el fármaco antipalúdico **pirimetamina** (capítulo 54), y ambos son antagonistas del folato. Es parecido estructuralmente a la porción pteridina del folato (v. fig. 51.1), y este parecido es suficiente como para poder «engañar» a la dihidrofolato reductasa bacteriana, que es mucho más sensible al trimetoprim que la enzima equivalente de origen humano.

El trimetoprim también es bacteriostática y presenta actividad frente a la mayoría de las bacterias patógenas más comunes, así como frente a protozoos; se utiliza en el tratamiento de diversas infecciones urinarias, pulmonares y de otros tipos. Algunas veces se administra en forma de cotrimoxazol, asociado a sulfametoxazol (v. fig. 51.1). Como las sulfamidas inhiben un paso distinto de la misma vía metabólica bacteriana, pueden potenciar la acción del trimetoprim (fig. 51.2). En el Reino Unido, el cotrimoxazol se suele utilizar solamente en el tratamiento de las neumonías por *Pneumocystis carinii* (conocido ahora como *P. jirovecii;* una infección fúngica), de la toxoplasmosis (una infección por protozoos) y de la nocardiosis (una infección bacteriana).

Aspectos farmacocinéticos

El trimetoprim se absorbe bien por vía oral y se distribuye ampliamente por todos los tejidos y líquidos corporales. Alcanza concentraciones elevadas en los pulmones y los riñones, y bastante altas en el líquido cefalorraquídeo (LCR). Cuando se administra conjuntamente con sulfametoxazol, cada 24 h se excreta aproximadamente la mitad de la dosis de cada uno

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de los fármacos. Como el trimetoprim es una base débil, su excreción renal aumenta al disminuir el pH urinario.

Efectos adversos

La administración de trimetoprim durante períodos prolongados puede dar lugar a déficit de folato, con la consiguiente *anemia megaloblástica* (v. capítulo 25). Otros efectos adversos son las náuseas, los vómitos, los trastornos hematológicos y los exantemas.

Agentes antimicrobianos que interfieren en la síntesis o acciones del folato



- Las sulfamidas son bacteriostáticas; actúan interfiriendo en la síntesis del folato y, por tanto, en la de los nucleótidos. Los efectos adversos incluyen cristaluria e hipersensibilidad.
- El **trimetoprim** es bacteriostático. Actúa por antagonismo con el folato.
- El **cotrimoxazol** es una mezcla de **trimetoprim** y **sulfametoxazol,** que afecta a la síntesis de nucleótidos en la bacteria en dos puntos de la vía.
- La **pirimetamina** y el **proguanilo** también presentan actividad antipalúdica (v. capítulo 54).

ANTIBIÓTICOS β-LACTÁMICOS

PENICILINAS

Las notables propiedades antibacterianas de la penicilina administrada por vía sistémica a seres humanos quedaron claramente demostradas en 1941.[3] Se administró una pequeña cantidad de penicilina, que había sido extraída laboriosamente a partir de cultivos primarios en los laboratorios del Dunn School of Pathology de Oxford, a un policía en estado de extrema gravedad que padecía sepsis y abscesos múltiples. Aunque se disponía de sulfamidas, no habrían tenido efecto en presencia de pus. Se inyectó la penicilina por vía intravenosa cada 3 h y se fue recogiendo toda la orina del paciente, a partir de la cual se extraía diariamente la penicilina excretada para poder reutilizarla. Cinco días después, el estado del paciente había mejorado extraordinariamente y era obvio que los abscesos estaban en fase de resolución. Además, no se había detectado ningún efecto tóxico debido a la administración del fármaco. Desgraciadamente, cuando se terminó la penicilina de que se disponía, su estado fue empeorando y 1 mes después falleció.

Las penicilinas, muchas veces asociadas a otros fármacos, siguen siendo piedras angulares de la quimioterapia antibacteriana, pero pueden ser destruidas por las *amidasas* y las *β-lactamasas* bacterianas (*penicilinasas;* fig. 51.3). Este es uno de los principales tipos de resistencia a los antibióticos.

Mecanismos de acción

Todos los antibióticos β-lactámicos interfieren en la síntesis del peptidoglucano de la pared celular bacteriana (v. capítulo 50, fig. 50.3). Mediante su unión a las *proteínas fijadoras de penicilina* de las bacterias (de las que existen siete o más tipos en diferentes microorganismos), inhiben la transpeptidasa que cataliza la formación de enlaces cruzados entre las cadenas peptídicas unidas al esqueleto de peptidoglucano.

La actividad bactericida final se debe a la inactivación de un inhibidor de las enzimas autolíticas de la pared bacteriana, lo que conduce a la lisis celular. Algunos microorganismos, denominados «tolerantes», tienen enzimas autolíticas defectuosas, por lo que en estos casos no se produce la lisis en presencia del fármaco. La resistencia a la penicilina puede deberse a múltiples causas, y se estudia con detalle en el capítulo 50.

Aplicaciones clínicas de las penicilinas



- Las penicilinas se administran por vía oral o, en las infecciones más graves, por vía intravenosa, muchas veces asociadas a otros antibióticos.
- Se utilizan frente a microorganismos sensibles, y muchas veces es conveniente realizar un estudio de sensibilidad, si esto es posible. Las infecciones en que se utilizan son:
  - *Meningitis bacteriana* (p. ej., las causadas por *Neisseria meningitidis* o *Streptococcus pneumoniae*): altas dosis de **bencilpenicilina** por vía intravenosa.
  - *Infecciones óseas y articulares* (p. ej., *Staphylococcus aureus*): **flucloxacilina.**
  - *Infecciones de piel y tejidos blandos* (p. ej., por *Streptococcus pyogenes o S. aureus*): **bencilpenicilina, flucloxacilina;** mordeduras de animales: **amoxicilina con ácido clavulánico.**
  - *Faringitis* (por *S. pyogenes*): **fenoximetilpenicilina.**
  - *Otitis media* (suelen estar implicados *S. pyogenes, Haemophilus influenzae*): **amoxicilina.**
  - *Bronquitis* (son frecuentes las infecciones mixtas): **amoxicilina.**
  - *Neumonía:* **amoxicilina.**
  - *Infecciones de vías urinarias* (p. ej., por *Escherichia coli*): **amoxicilina.**
  - *Gonorrea:* **amoxicilina** (con **probenecid**).
  - *Sífilis:* **bencilpenicilina procaína.**
  - *Endocarditis* (p. ej., por *Streptococcus viridans* o *Enterococcus faecalis*): altas dosis de **bencilpenicilina** por vía intravenosa, a veces combinada con un aminoglucósido.
  - Infecciones graves por *Pseudomonas aeruginosa:* **ticarcilina, piperacilina.**

Esta lista no es exhaustiva. A veces, cuando se sospecha que el microorganismo responsable de la infección puede ser sensible a las penicilinas, se inicia empíricamente el tratamiento con uno de estos fármacos mientras se espera a que el laboratorio identifique el microorganismo y determine su sensibilidad a los antibióticos.

Tipos y actividad antimicrobiana de las penicilinas

Las primeras penicilinas que se conocieron fueron la **bencilpenicilina** (**penicilina G**) y sus análogos, la **fenoximetilpenicilina** (**penicilina V**) entre ellos, todos de origen natural. La bencilpenicilina presenta actividad frente a un amplio espectro de microorganismos y es el fármaco de elección en el tratamiento de muchas infecciones (v. cuadro clínico, anteriormente). Sus principales inconvenientes son su escasa absorción en el tubo digestivo (por lo que debe ser inyectada) y su sensibilidad frente a las β-lactamasas bacterianas.

Las penicilinas semisintéticas poseen diferentes cadenas laterales unidas al núcleo de la penicilina (en R_1 de la figura 51.3), y entre ellas se encuentran las penicilinas *resistentes a*

[3]Aunque Paine, un graduado en el St. Mary's Hospital al que Fleming había proporcionado algo del hongo de la penicilina, ya la había utilizado con éxito por *vía tópica* 10 años antes para tratar a cinco pacientes con infecciones oculares.

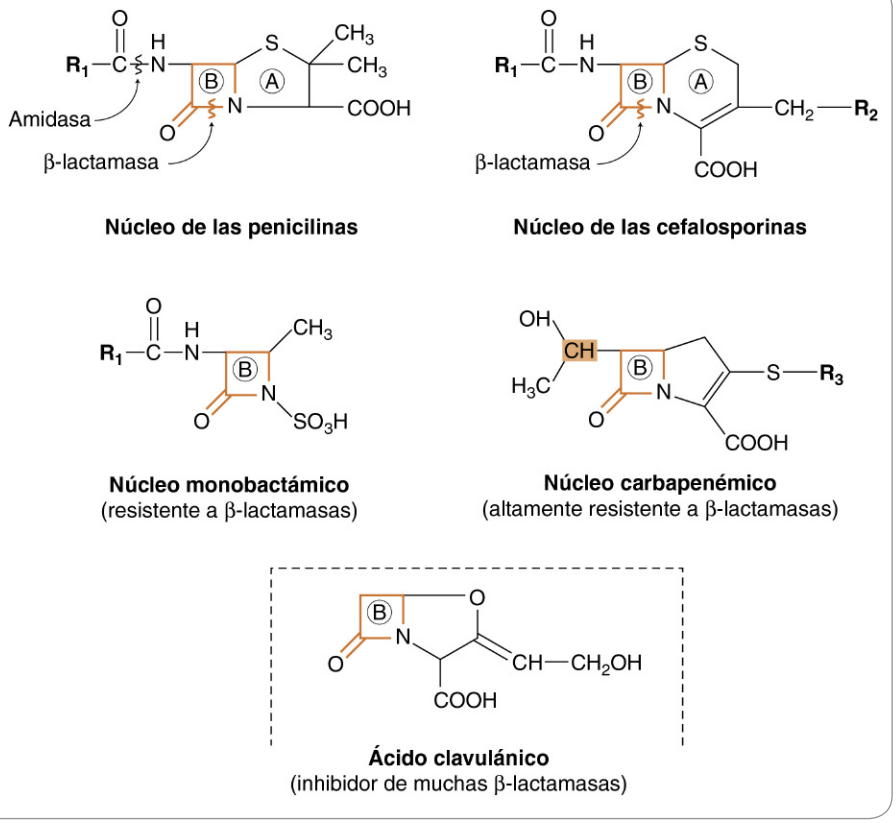


Fig. 51.3 Estructuras básicas de cuatro grupos de antibióticos β-lactámicos y del ácido clavulánico. En las estructuras se aprecia el anillo β-lactámico (marcado con una B) y los sitios de acción de las enzimas bacterianas que inactivan estos antibióticos (A, anillo de tiazolidina). En R_1, R_2 y R_3 se añaden diversos sustituyentes para conseguir derivados con diferentes propiedades. En los antibióticos carbapenémicos, la configuración estereoquímica de la parte del anillo β-lactámico que se muestra sombreada en color naranja es diferente a la parte correspondiente de las moléculas de penicilinas y cefalosporinas; este es probablemente el motivo de la resistencia de los antibióticos carbapenémicos a las β-lactamasas. Se cree que el anillo β-lactámico del ácido clavulánico se une fuertemente a la β-lactamasa, con lo que protege a los otros β-lactámicos de la acción de la enzima.

β-lactamasas (p. ej., **meticilina,**[4] **flucloxacilina** y **temocilina**) y las penicilinas *de amplio espectro* (p. ej., **ampicilina** y **amoxicilina**). La utilización de penicilinas *de espectro ampliado* (p. ej., **ticarcilina** y **piperacilina**) con actividad frente a *Pseudomonas aeruginosa* ha permitido soslayar parcialmente los problemas que plantean las graves infecciones que causa este microorganismo. La amoxicilina y la ticarcilina se administran algunas veces asociadas a **ácido clavulánico,** un inhibidor de las β-lactamasas. El **pivmecilinam** es un profármaco del mecilinam, que también presenta un amplio espectro de actividad.

Aspectos farmacocinéticos

La absorción oral de las penicilinas es variable, y depende de su estabilidad en un medio ácido y de su adsorción a los alimentos en el intestino. Las penicilinas también se pueden administrar por vía intravenosa. Además, hay disponibles formulaciones para la administración intramuscular, entre las que se encuentran algunas de liberación prolongada, como la **bencilpenicilina benzatina,** que es útil en el tratamiento de la sífilis debido a la extrema lentitud con que se reproduce *Treponema pallidum.* La administración intratecal de penicilina se utilizó antiguamente en el tratamiento de la meningitis, pero esta indicación ha caído en desuso debido a que puede provocar convulsiones.[5]

Las penicilinas se distribuyen ampliamente en los líquidos corporales, penetrando en las articulaciones; en la cavidad pleural y en la pericárdica; en la bilis, la saliva y la leche, y atraviesan la placenta. Al no ser liposolubles, no penetran en las células de los mamíferos, y solamente atraviesan la barrera hematoencefálica si las meninges se encuentran inflamadas, en cuyo caso pueden alcanzar concentraciones terapéuticas en el líquido cefalorraquídeo.

La eliminación de la mayor parte de las penicilinas es rápida y principalmente renal, el 90% mediante secreción tubular. La semivida plasmática relativamente corta de la bencilpenicilina plantea un problema para su utilización clínica, aunque, como la penicilina actúa impidiendo la síntesis de la pared celular en las células en proceso de división, es posible que la exposición intermitente al fármaco sea más eficaz que una exposición continua.

Efectos adversos

Las penicilinas provocan pocos efectos tóxicos directos (con la excepción de las convulsiones que origina su administración intratecal). Los efectos adversos principales son las reacciones de hipersensibilidad debidas a los productos de degradación de la penicilina, que se combinan con proteínas del huésped y adquieren propiedades antigénicas. La fiebre y los exantemas cutáneos son frecuentes; más raramente se produce una forma retardada de enfermedad del suero. Una complicación mucho más grave es el choque anafiláctico agudo, que, aunque es poco frecuente, puede resultar fatal. Las penicilinas administradas por vía oral, especialmente las de amplio espectro, alteran la flora bacteriana gastrointestinal. Esto puede conllevar molestias intestinales y, en algunos casos, sobreinfección por otros microorganismos resistentes a penicilinas, que pueden originar problemas como la colitis seudomembranosa (debida a *Clostridium difficile;* v. más adelante).

CEFALOSPORINAS Y CEFAMICINAS

Las cefalosporinas y las cefamicinas son antibióticos β-lactámicos que se obtuvieron por primera vez a partir de hongos. Todas ellas comparten su mecanismo de acción con las penicilinas.

[4]La meticilina fue la primera penicilina resistente a β-lactamasas. En la actualidad no se utiliza clínicamente, ya que su administración se ha asociado a nefritis intersticial, pero aún se hace alusión a ella en el acrónimo «SARM» (*Staphylococcus aureus* resistente a meticilina).

[5]De hecho, la inducción de convulsiones mediante la aplicación tópica de penicilinas sobre la corteza cerebral de animales de experimentación se utiliza como modelo de epilepsia (v. capítulo 45).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Se han obtenido cefalosporinas semisintéticas de amplio espectro mediante la inserción en el núcleo de la cefalosporina C de diversas cadenas laterales en posiciones R_1 y/o R_2 (v. fig. 51.3). Estos fármacos son hidrosolubles y relativamente estables en un medio ácido. Su sensibilidad a las β-lactamasas es variable. En la actualidad se dispone de gran cantidad de cefalosporinas y cefamicinas para uso clínico (v. lista en la tabla 51.2). La resistencia a este grupo de fármacos ha ido en aumento debido a la propagación de nuevas β-lactamasas plasmídicas o cromosómicas. Estas últimas se encuentran presentes prácticamente en todas las bacterias gramnegativas e hidrolizan las cefalosporinas con más eficacia que las penicilinas. En algunos microorganismos, una única mutación puede dar lugar a la producción constitutiva de grandes cantidades de esta enzima. La resistencia se puede deber también a una menor penetración del fármaco debido a alteraciones de las proteínas de la membrana externa o a mutaciones de las proteínas en sus sitios de unión de cefalosporinas.

Aplicaciones clínicas de las cefalosporinas



Las cefalosporinas se utilizan para tratar las infecciones causadas por microorganismos sensibles. Al igual que ocurre con otros antibióticos, los patrones de sensibilidad varían geográficamente, y los tratamientos se suelen iniciar de forma empírica. Se pueden tratar muchos tipos de infecciones, entre las que se encuentran:

- *Sepsis* (p. ej., **cefuroxima, cefotaxima**).
- *Neumonía* por microorganismos sensibles.
- *Meningitis* (p. ej., **ceftriaxona, cefotaxima**).
- *Infecciones de las vías biliares.*
- *Infecciones de las vías urinarias* (especialmente durante el embarazo o en pacientes que no responden a otros fármacos).
- *Sinusitis* (p. ej., **cefadroxilo**).

Aspectos farmacocinéticos

Algunas cefalosporinas se pueden utilizar por vía oral, pero la mayoría se administran por vía parenteral, intramuscular (que puede resultar dolorosa) o intravenosa. Una vez absorbidas, se distribuyen ampliamente en el organismo, y algunas, como la **cefotaxima,** la **cefuroxima** y la **ceftriaxona,** atraviesan la barrera hematoencefálica. La excreción se produce fundamentalmente por vía renal, sobre todo por secreción tubular, aunque el 40% de la ceftriaxona se elimina por vía biliar.

Efectos adversos

Pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad, muy parecidas a las que producen las penicilinas, y es posible que tengan con estas últimas un cierto grado de sensibilidad cruzada; aproximadamente un 10% de las personas con hipersensibilidad a las penicilinas presentan reacciones alérgicas tras la administración de cefalosporinas. Se han descrito casos de nefrotoxicidad (especialmente con la **cefradina**), así como de intolerancia al alcohol inducida por fármacos. La diarrea es frecuente y puede estar causada por *C. difficile.*

OTROS ANTIBIÓTICOS β-LACTÁMICOS

Los antibióticos carbapenémicos y los monobactámicos (v. fig. 51.3) se desarrollaron para combatir los microorganismos gramnegativos productores de β-lactamasa y resistentes a las penicilinas.

CARBAPENÉMICOS

El mecanismo de acción del **imipenem,** uno de los antibióticos carbapenémicos, es igual al de los demás antibióticos β-lactámicos (v. fig. 51.3). Presenta un amplio espectro de actividad antimicrobiana, y es eficaz en el tratamiento de infecciones producidas por muchos microorganismos grampositivos y gramnegativos, tanto aerobios como anaerobios. Sin embargo, muchos de los estafilococos «resistentes a meticilina» son menos sensibles, y durante el tratamiento con ellos también han aparecido cepas resistentes de *P. aeruginosa.* La resistencia al imipenem era baja, pero en la actualidad va en aumento debido a que algunos microorganismos han adquirido genes cromosómicos que codifican β-lactamasas capaces de hidrolizarlo. Se suele administrar asociado a **cilastatina,** que impide su inactivación por enzimas renales. El **meropenem** es parecido, pero no es metabolizado en el riñón. El **ertapenem** presenta un amplio espectro antibacteriano, pero su uso solo está autorizado para unas pocas indicaciones concretas. La mayoría de los carbapenémicos no son activos por vía oral, y solo se recurre a ellos en circunstancias especiales.

Los *efectos adversos* son parecidos a los de otros β-lactámicos, y los más frecuentes son las náuseas y los vómitos. Cuando las concentraciones plasmáticas son elevadas, se puede producir neurotoxicidad.

MONOBACTÁMICOS

El principal antibiótico monobactámico es el **aztreonam** (v. fig. 51.3), que es resistente a la mayoría de las β-lactamasas. Se administra por vía parenteral y posee una semivida plasmática de 2 h. El espectro de actividad del aztreonam es muy peculiar, y es eficaz solamente frente a bacilos aerobios gramnegativos, como *Pseudomonas* spp., *Neisseria meningitidis* y *Haemophilus influenzae.* No es activo frente a microorganismos grampositivos ni anaerobios.

Sus *efectos adversos* son parecidos a los de otros antibióticos β-lactámicos, pero es un fármaco que no suele presentar reactividad inmunitaria cruzada con las penicilinas y sus productos, por lo que habitualmente no provoca reacciones alérgicas en individuos sensibles a estas últimas.

GLUCOPÉPTIDOS

La **vancomicina** es un antibiótico del grupo de los glucopéptidos, al igual que la **teicoplanina,** que es parecida, pero de efecto más duradero. La vancomicina inhibe la síntesis de la pared bacteriana (v. capítulo 50, fig. 50.3). Es eficaz principalmente frente a bacterias grampositivas. La vancomicina no se absorbe en el tracto gastrointestinal, y se utiliza por vía oral exclusivamente en el tratamiento de las infecciones gastrointestinales por *C. difficile.* Para uso sistémico se administra por vía intravenosa y presenta una semivida plasmática de alrededor de 8 h.

Las aplicaciones clínicas más importantes de la vancomicina son el tratamiento de los SARM (suele ser el último recurso frente a este tipo de infecciones) y el de algunas otras infecciones graves. También es útil para tratar a pacientes alérgicos a penicilinas y cefalosporinas con infecciones estafilocócicas graves.

Entre sus *efectos adversos* se encuentran la fiebre, los exantemas y la flebitis en el punto de inyección. También puede producir ototoxicidad y nefrotoxicidad, y en algunas ocasiones reacciones de hipersensibilidad.

La **daptomicina** es un nuevo antibacteriano lipopeptídico con un espectro de acción parecido al de la vancomicina. Se suele utilizar asociado a otros fármacos en el tratamiento de las infecciones por SARM.

AGENTES ANTIBACTERIANOS QUE ACTÚAN SOBRE LA SÍNTESIS DE PROTEÍNAS BACTERIANAS

TETRACICLINAS

Las tetraciclinas son antibióticos de amplio espectro. Entre ellas se encuentran la **tetraciclina,** la **oxitetraciclina,** la **demeclociclina,** la **limeciclina,** la **doxiciclina,** la **minociclina** y la **tigeciclina.**

Antibióticos β-lactámicos

Son bactericidas, porque inhiben la síntesis del peptidoglucano.

Penicilinas

- Antibióticos de primera elección para muchas infecciones.
- **Bencilpenicilina:**
  - Administrada por vía parenteral tiene una semivida corta y es destruida por las β-lactamasas.
  - Espectro: cocos grampositivos y gramnegativos, así como algunas bacterias gramnegativas.
  - En la actualidad muchos estafilococos son resistentes.
- Penicilinas resistentes a β-lactamasas (p. ej., **flucloxacilina**).
  - Administración oral.
  - Espectro: el mismo de la bencilpenicilina.
  - En la actualidad muchos estafilococos son resistentes.
- Penicilinas de amplio espectro (p. ej., **amoxicilina**):
  - Administración oral; son destruidas por las β-lactamasas.
  - Espectro: como el de la **bencilpenicilina** (aunque menos potentes); también son activas frente a bacterias gramnegativas.
- Penicilinas de espectro ampliado (p. ej., **ticarcilina**):
  - Administración oral; sensibles a las β-lactamasas.
  - Espectro: como el de las penicilinas de amplio espectro; son también activas frente a *pseudomonas* spp.
- Efectos adversos de las penicilinas: principalmente hipersensibilidad.
- La asociación de **ácido clavulánico** con **amoxicilina** o con **ticarcilina** es activa frente a muchos microorganismos productores de β-lactamasas.

Cefalosporinas y cefamicinas

- Antibióticos de segunda elección para muchas infecciones.
- Las administradas por vía oral (p. ej., **cefaclor**) se utilizan para tratar infecciones urinarias.
- Administración parenteral (p. ej., **cefuroxima,** que es activa frente a *S. aureus, H. influenzae* y enterobacterias).
- Efectos adversos: principalmente hipersensibilidad.

Antibióticos carbapenémicos

- El **imipenem** es un antibiótico de amplio espectro.
- El imipenem se utiliza asociado a la **cilastatina,** que evita que se metabolice en los riñones.

Antibióticos monobactámicos

- **Aztreonam:** activo solamente frente a bacterias aerobias gramnegativas y resistente a la mayoría de las β-lactamasas.

Otros fármacos antibacterianos que impiden la síntesis de la pared o de la membrana celular

- *Glucopéptidos* (p. ej., **vancomicina**). La **vancomicina** es bactericida y actúa inhibiendo la síntesis de la pared celular. Se administra por vía intravenosa en el tratamiento de infecciones debidas a estafilococos multirresistentes, y por vía oral en la colitis seudomembranosa. Entre sus efectos adversos se encuentran la ototoxicidad y la nefrotoxicidad.
- *Polimixinas* (p. ej., **colistimetato**). Son bactericidas y actúan destruyendo la membrana de las células bacterianas. Son muy neurotóxicas y nefrotóxicas, por lo que solamente se utilizan por vía tópica.

Aplicaciones clínicas de las tetraciclinas

- Las tetraciclinas cayeron en desuso debido a la propagación de resistencias a las mismas, pero en la actualidad están volviendo a ser utilizadas (p. ej., en el tratamiento de infecciones respiratorias), ya que dicha resistencia ha ido en descenso como consecuencia precisamente de su poco uso. La mayoría de los miembros del grupo presentan características microbiológicas parecidas; la **doxiciclina** solamente requiere una dosis diaria y puede ser utilizada en pacientes con problemas renales. Entre los usos que se dan a las tetraciclinas (algunas veces asociadas a otros antibióticos) se encuentran:
  - Infecciones por rickettsias y clamidias, brucelosis, carbunco y enfermedad de Lyme.
  - Como antimicrobiano útil de segunda elección, por ejemplo en pacientes con alergias, en el tratamiento de diversas infecciones (v. tabla 51.1), como las producidas por micoplasmas o la leptospirosis.
  - Infecciones del aparato respiratorio (p. ej., exacerbaciones de la bronquitis crónica, neumonía comunitaria).
  - Acné.
  - Secreción inadecuada de hormona antidiurética (p. ej., debida a algunos tumores pulmonares malignos), con la consiguiente hiponatremia: la **demeclociclina** inhibe la acción de esta hormona mediante un mecanismo totalmente distinto al que le confiere su actividad antibacteriana (capítulo 33).

Mecanismo de acción

Una vez que penetran en los microorganismos sensibles mediante sistemas de transporte activo, las tetraciclinas inhiben la síntesis de proteínas (v. capítulo 50, fig. 50.4). Se las considera bacteriostáticas, no bactericidas.

Espectro antimicrobiano

El espectro de actividad antimicrobiana de las tetraciclinas es muy amplio, e incluye bacterias grampositivas y gramnegativas, *Mycoplasma* spp., *Rickettsia* spp., *Chlamydia* spp., espiroquetas y algunos protozoos (p. ej., amebas). La minociclina es activa también frente a *N. meningitidis* y se ha utilizado para erradicar este microorganismo de las vías nasofaríngeas de individuos portadores. Desgraciadamente, la aparición de resistencias frente a estos fármacos ha mermado su utilidad. La resistencia se propaga fundamentalmente mediante plásmidos y, como los genes que confieren resistencia a las tetraciclinas están estrechamente relacionados con los responsables de la resistencia a otros antibióticos, pueden aparecer microorganismos resistentes simultáneamente a muchos fármacos.

Aspectos farmacocinéticos

Las tetraciclinas se suelen administrar por vía oral, aunque también pueden ser utilizadas por vía parenteral. La minociclina y la doxiciclina presentan una buena absorción oral.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

La mayoría de las tetraciclinas restantes se absorben de forma irregular e incompleta, aunque su absorción mejora si se toman en ayunas. Como las tetraciclinas forman complejos no absorbibles con iones metálicos (calcio, magnesio, hierro, aluminio), su absorción se reduce en presencia de leche, algunos antiácidos y suplementos de hierro.

Efectos adversos

Los efectos adversos más comunes son las alteraciones gastrointestinales, debidas inicialmente a un efecto irritante directo y, más tarde, a la modificación de la flora intestinal. Puede producirse déficit de vitaminas del complejo B, así como sobreinfecciones. Debido a su capacidad para formar complejos con el Ca^{2+}, las tetraciclinas se depositan sobre los huesos y dientes en crecimiento, y dan lugar a manchas dentales y, en los casos más graves, a hipoplasia dental y deformaciones óseas. Por ello, no se deben administrar a niños ni a mujeres durante el embarazo o la lactancia. Otro peligro para las mujeres embarazadas es la hepatotoxicidad. También se han descrito casos de fotosensibilidad (sensibilización a la luz solar), especialmente con el uso de demeclociclina. La minociclina puede producir alteraciones vestibulares (mareos y náuseas). La administración de tetraciclinas en altas dosis puede afectar a la síntesis de proteínas de las células del huésped, un efecto antianabólico que puede conducir a lesiones renales. Los tratamientos muy prolongados pueden provocar trastornos de la médula ósea.

CLORANFENICOL

El **cloranfenicol** se aisló originalmente a partir de cultivos de *Streptomyces*. Inhibe la síntesis de proteínas bacterianas mediante su unión a la unidad ribosómica 50S (v. capítulo 50, fig. 50.4).

Espectro antibacteriano

El cloranfenicol presenta un amplio espectro de actividad antibacteriana, incluidos microorganismos grampositivos, gramnegativos y rickettsias. Es bacteriostático frente a la mayoría de los microorganismos, pero bactericida frente a *H. influenzae*. Cuando existe, la resistencia se debe a la producción de *cloranfenicol acetiltransferasa* y es transmitida en plásmidos.

Aplicaciones clínicas del cloranfenicol



- El uso sistémico del cloranfenicol debe limitarse al tratamiento de infecciones graves en las que los beneficios que puede aportar el fármaco compensen el riesgo de toxicidad hematológica, un efecto adverso poco frecuente, pero de consecuencias muy graves. Entre estos posibles usos se encuentran:
  - Infecciones debidas a *H. influenzae* resistente a otros antimicrobianos.
  - *Meningitis* en pacientes a los que no se pueden administrar penicilinas.
  - *Fiebre tifoidea*, aunque el **ciprofloxacino** o la **amoxicilina** asociada al **cotrimoxazol** son igualmente eficaces y menos tóxicos.
- Su uso por vía tópica en el tratamiento de la conjuntivitis bacteriana es seguro y eficaz.

Aspectos farmacocinéticos

Cuando se administra por vía oral, el cloranfenicol se absorbe rápida y totalmente, alcanzando su concentración plasmática máxima 2 h después. También se puede administrar por vía parenteral. El fármaco se distribuye ampliamente por todos los tejidos y líquidos corporales, LCR incluido. Su semivida es de aproximadamente 2 h. Alrededor de un 10% se excreta inalterado en la orina y el resto se inactiva en el hígado.

Efectos adversos

El efecto adverso más importante del cloranfenicol es una mielodepresión grave e idiosincrásica, que origina *pancitopenia* (una disminución de la cantidad de todos los elementos celulares de la sangre), un efecto que, aunque es raro, puede aparecer en algunos individuos incluso tras la administración de bajas dosis del fármaco. El cloranfenicol debe ser utilizado con extrema precaución en neonatos, monitorizando la concentración plasmática, ya que la inactivación y excreción inadecuada del fármaco puede dar lugar al «síndrome del niño gris», consistente en vómitos, diarrea, flacidez, hipotermia y un color gris ceniza, y que conlleva una mortalidad del 40%. Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad, así como alteraciones gastrointestinales debidas a la alteración de la flora microbiana intestinal.

AMINOGLUCÓSIDOS

Los aminoglucósidos constituyen un grupo de antibióticos de estructura química compleja que se parecen entre sí por su actividad antimicrobiana, características farmacocinéticas y toxicidad. Los principales son la **gentamicina,** la **estreptomicina,** la **amikacina,** la **tobramicina** y la **neomicina.**

Mecanismo de acción

Los aminoglucósidos inhiben la síntesis de proteínas bacterianas (v. capítulo 50). Existen varios posibles sitios de acción. Su penetración a través de la membrana celular de la bacteria depende, en parte, de un proceso de transporte activo dependiente a su vez de oxígeno y llevado a cabo por un sistema transportador de poliaminas (que, casualmente, es bloqueado por el cloranfenicol); por ello, apenas tienen actividad frente a microorganismos anaerobios. El efecto de los aminoglucósidos es bactericida y se ve reforzado por la administración conjunta de fármacos que interfieren en la síntesis de la pared celular (p. ej., penicilinas).

Resistencia

La resistencia a los aminoglucósidos se está convirtiendo en un problema. Se debe a varios mecanismos diferentes, y el más importante es su inactivación por enzimas bacterianas, de las que se conocen nueve o más. La amikacina se diseñó intentando que fuese un mal sustrato para estas enzimas, pero hay algunos organismos que también pueden inactivarla. La resistencia debida a la imposibilidad de penetrar en la bacteria se puede contrarrestar administrando simultáneamente penicilina y/o vancomicina, si bien esto supone un aumento del riesgo de que aparezcan efectos adversos graves.

Espectro antibacteriano

Los aminoglucósidos son eficaces frente a muchos microorganismos aerobios gramnegativos y algunos grampositivos. Se utilizan sobre todo en infecciones por microorganismos gramnegativos entéricos y en la sepsis. En las infecciones estreptocócicas y en las causadas por *Listeria* spp. y *P. aeruginosa,* se pueden administrar asociadas a una penicilina (v. tabla 51.1). El aminoglucósido utilizado con más frecuencia es la gentamicina, aunque para las infecciones por *P. aeruginosa* es preferible utilizar tobramicina. La amikacina es la que tiene el espectro antibacteriano más amplio, por lo que puede resultar útil en infecciones por microorganismos resistentes a gentamicina y tobramicina.

Aspectos farmacocinéticos

Los aminoglucósidos son policationes y, por tanto, muy polares. No se absorben en el tracto gastrointestinal, por lo que se suelen administrar por vía intramuscular o intravenosa. Atraviesan la placenta, pero no la barrera hematoencefálica, aunque se pueden alcanzar elevadas concentraciones en el líquido articular

y pleural. Su semivida plasmática está comprendida entre 2 y 3 h. Se eliminan casi totalmente en el riñón por filtración glomerular, y se excreta de esta manera y de forma inalterada entre el 50 y el 60% de la dosis en las primeras 24 h. Cuando la función renal está disminuida, se acumulan rápidamente, con un aumento secundario de los efectos tóxicos que guarda relación con la dosis (como la ototoxicidad y la nefrotoxicidad).

Efectos adversos

Los aminoglucósidos causan efectos tóxicos graves, proporcionales a las dosis administradas, que pueden ir en aumento a lo largo del tratamiento; los principales son la ototoxicidad y la nefrotoxicidad.

La ototoxicidad consiste en la aparición progresiva de lesiones en las células sensoriales de la cóclea y del sistema vestibular del oído, que pueden conducir finalmente a su destrucción. El resultado suele ser irreversible y se puede manifestar en forma de vértigo, ataxia y sensación de desequilibrio cuando las lesiones afectan al sistema vestibular, y de trastornos auditivos o sordera cuando la afectada es la cóclea. Todos estos efectos pueden ser causados por cualquier aminoglucósido, pero la estreptomicina y la gentamicina tienen mayor tendencia a dañar el sistema vestibular, mientras que la neomicina y la amikacina son más nocivas para la audición. La ototoxicidad se ve potenciada por la administración simultánea de otros agentes ototóxicos (p. ej., diuréticos del asa; capítulo 29), y la propensión a la misma viene determinada genéticamente por el ADN mitocondrial (v. capítulo 11).

La nefrotoxicidad consiste en una lesión de los túbulos renales y puede hacer precisa la utilización de diálisis, aunque se puede corregir si se suspende el tratamiento. Los pacientes con trastornos renales preexistentes o enfermedades en las que el volumen de orina está reducido son más propensos a la nefrotoxicidad, y la utilización simultánea de otros fármacos nefrotóxicos (p. ej., cefalosporinas de primera generación, vancomicina) no hace sino aumentar el riesgo. Como la eliminación de estos fármacos se lleva a cabo casi en su totalidad por vía renal, sus efectos nefrotóxicos pueden alterar su propia excreción, con lo que se puede generar un círculo vicioso. Las concentraciones plasmáticas han de controlarse regularmente, procediendo al correspondiente ajuste de la dosis.

Una reacción tóxica poco frecuente, pero grave, es la parálisis por bloqueo neuromuscular. Esto solo suele ocurrir cuando los aminoglucósidos se administran al mismo tiempo que algún bloqueante neuromuscular. Se debe a la inhibición de la captación de Ca^{2+}, que es precisa para la liberación exocitótica de acetilcolina (v. capítulo 13).

MACRÓLIDOS

El término *macrólido* hace referencia a una estructura de lactona cíclica con muchos átomos a la que se encuentran unidos uno o más desoxiazúcares. Los principales antibióticos macrólidos son la **eritromicina,** la **claritromicina** y la **azitromicina.** La **espiramicina** y la **telitromicina** tienen una utilidad más limitada.

Mecanismo de acción

Los macrólidos inhiben la síntesis de proteínas bacterianas mediante su acción sobre la translocación ribosómica (v. capítulo 50, fig. 50.4). Al igual que el cloranfenicol y la **clindamicina,** estos fármacos se unen también a la subunidad 50S del ribosoma bacteriano, por lo que todas estas sustancias pueden competir entre sí si se administran simultáneamente.

Espectro antimicrobiano

El espectro antimicrobiano de la eritromicina es muy parecido al de la penicilina, y constituye una alternativa segura y eficaz para los pacientes con hipersensibilidad a esta última. La eritromicina es eficaz frente a bacterias grampositivas y espiroquetas, pero no ante la gran mayoría de microorganismos gramnegativos, excepto *N. gonorrhoeae* y, en menor medida, *H. influenzae.* También son sensibles *Mycoplasma pneumoniae, Legionella* spp. y algunas clamidias (v. tabla 51.1). Pueden aparecer resistencias, que se deben a alteraciones mediadas por plásmidos del sitio de unión de la eritromicina al ribosoma bacteriano (v. capítulo 50, fig. 50.4).

La azitromicina es menos activa que la eritromicina frente a bacterias grampositivas, pero es considerablemente más potente frente a *H. influenzae* y tal vez frente a *Legionella* spp. Se puede utilizar en el tratamiento de infecciones por *Toxoplasma gondii,* ya que destruye sus quistes. La claritromicina es igual de activa frente a *H. influenzae* que la eritromicina, pero su metabolito es el doble de activo. También es eficaz frente a *Mycobacterium avium-intracellulare* (que infecta a individuos con déficit inmunitario y a personas mayores con enfermedades pulmonares crónicas), y puede resultar útil en el tratamiento de la lepra y de la infección por *Helicobacter pylori* (v. capítulo 30). Estos dos macrólidos también se utilizan para tratar la *enfermedad de Lyme.*

Aspectos farmacocinéticos

Los macrólidos se administran por vía oral o parenteral, aunque las inyecciones intravenosas pueden dar lugar a tromboflebitis local. Penetran rápidamente en la mayoría de los tejidos, pero no atraviesan la barrera hematoencefálica ni llegan en cantidad suficiente al líquido sinovial. La semivida plasmática de la eritromicina es de unos 90 min; la de la claritromicina es tres veces mayor, y la de la azitromicina, entre 8 y 16 veces mayor. Los macrólidos penetran y, de hecho, se concentran en los fagocitos (las concentraciones de azitromicina en los lisosomas de los fagocitos pueden ser 40 veces mayores que las sanguíneas), lo que puede potenciar la destrucción intracelular de las bacterias por parte de estas células fagocíticas.

La eritromicina se inactiva parcialmente en el hígado; la azitromicina es mucho más resistente frente a esta inactivación, y la claritromicina se convierte en un metabolito activo. La inhibición del sistema del citocromo P450 por parte de estos fármacos puede afectar a la biodisponibilidad de otros, dando lugar a interacciones de gran importancia clínica, como ocurre, por ejemplo, con la teofilina. La principal vía de eliminación es la bilis.

Efectos adversos

Los trastornos digestivos son frecuentes e incómodos, pero no graves. En el caso de la eritromicina, se han descrito también reacciones de hipersensibilidad, como exantemas y fiebre, alteraciones transitorias de la audición y, más raramente, ictericia por colestasis tras tratamientos de más de 2 semanas de duración. Pueden producirse también infecciones oportunistas intestinales y vaginales.

ANTIMICROBIANOS QUE AFECTAN A LA TOPOISOMERASA

QUINOLONAS

La familia de las quinolonas está compuesta por los antibióticos de amplio espectro **ciprofloxacino, levofloxacino, ofloxacino, norfloxacino** y **moxifloxacino,** así como por el **ácido nalidíxico,** un antimicrobiano de espectro reducido que se utiliza para tratar infecciones del tracto urinario. La mayoría son compuestos fluorados (fluoroquinolonas). Estos fármacos inhiben la topoisomerasa II (una ADN girasa bacteriana), la enzima que genera un superenrollamiento negativo del ADN y permite de esa manera la transcripción y la replicación (fig. 51.4).

Espectro antibacteriano y aplicaciones clínicas

El ciprofloxacino es la quinolona más utilizada y típica dentro de este grupo. Se trata de un antibiótico de amplio espectro eficaz tanto frente a microorganismos grampositivos como

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Antibióticos que actúan sobre la síntesis de proteínas bacterianas

- *Tetraciclinas* (p. ej., **minociclina**). Son antibióticos activos por vía oral, bacteriostáticos y de amplio espectro. Están aumentando las resistencias. Las molestias gastrointestinales son frecuentes. Forman complejos con el calcio y se depositan en los huesos en crecimiento. No deben usarse en niños ni en mujeres embarazadas.
- ***Cloranfenicol.*** Se trata de un antibiótico activo por vía oral, bacteriostático y de amplio espectro. Puede dar lugar a efectos tóxicos graves, como insuficiencia de la médula ósea o el «síndrome del niño gris». Solo debe ser usado en infecciones muy graves.
- *Aminoglucósidos* (p. ej., **gentamicina**). Se administran por vía parenteral. Son antibióticos bactericidas de amplio espectro (pero poco activos frente a anaerobios, estreptococos y neumococos). Están aumentando las resistencias. Los principales efectos adversos son la nefrotoxicidad y la ototoxicidad, ambas relacionadas con la dosis administrada. Se deben monitorizar las concentraciones séricas. (La **estreptomicina** es un aminoglucósido antituberculoso.)
- *Macrólidos* (p. ej., **eritromicina**). Se pueden administrar por vía oral o parenteral. Son bactericidas/bacteriostáticos. Su espectro antibacteriano es igual al de la penicilina. La **eritromicina** puede causar ictericia. Los miembros más modernos de la familia son la **claritromicina** y la **azitromicina.**
- *Lincosamidas* (p. ej., **clindamicina**). Se pueden administrar por vía oral o parenteral. Pueden causar colitis seudomembranosa.
- *Estreptograminas* (p. ej., **quinupristina/dalfopristina**). Se administran combinadas en inyección intravenosa. Mucho menos activas si se administran por separado. Eficaces frente a diversas cepas de bacterias resistentes a otros fármacos.
- ***Ácido fusídico.*** Antibiótico de espectro reducido que inhibe la síntesis de proteínas. Penetra en los huesos. Entre sus efectos adversos se encuentran los trastornos gastrointestinales.
- ***Linezolid.*** Se administra por vía oral o parenteral. Activo frente a diversas cepas de bacterias resistentes a otros fármacos.

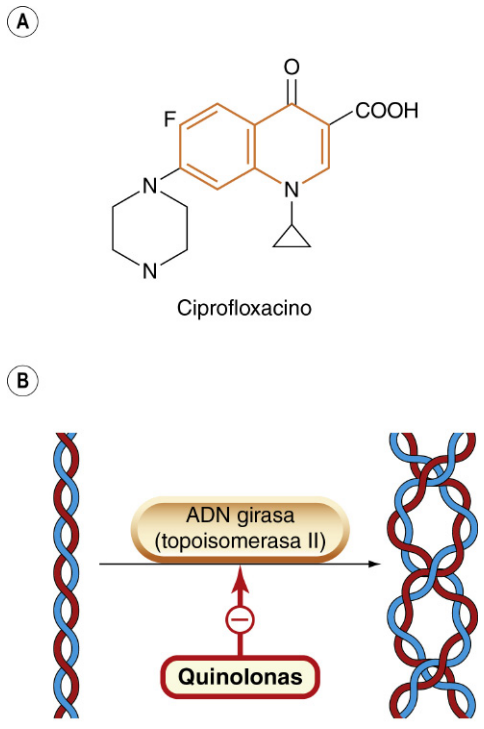


Fig. 51.4 Diagrama simplificado del mecanismo de acción de las fluoroquinolonas. [**A**] Ejemplo de quinolona (el núcleo de las quinolonas se muestra en color naranja). [**B**] Diagrama esquemático de la doble hélice (izquierda) y de la misma doble hélice en conformación superenrollada (derecha) (v. también fig. 50.6). La misión fundamental de la ADN girasa es deshacer el superenrollamiento positivo inducido por el ARN (no se muestra) y generar un superenrollamiento negativo.

gramnegativos, entre los que se incluyen las *Enterobacteriaceae* (bacilos gramnegativos entéricos) y muchos microorganismos resistentes a las penicilinas, cefalosporinas y aminoglucósidos, así como *H. influenzae, N. gonorrhoeae* productoras de penicilinasa, *Campylobacter* spp. y *Pseudomonas* spp. Entre los microorganismos grampositivos solo inhibe parcialmente a estreptococos y neumococos, y son numerosas las cepas de estafilococos resistentes. El ciprofloxacino no debe ser utilizado en el tratamiento de infecciones causadas por SARM. En la práctica clínica, las quinolonas se deben reservar para tratar infecciones debidas a bacilos y cocos gramnegativos facultativos o aerobios.[6] Han ido apareciendo cepas resistentes de *Staphylococcus aureus* y *P. aeruginosa.*

Aplicaciones clínicas de las fluoroquinolonas

- *Infecciones de vías urinarias* complicadas **(norfloxacino, ofloxacino).**
- Infecciones respiratorias por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes con fibrosis quística.
- Otitis externa invasiva («otitis maligna») debida a *P. aeruginosa.*
- Osteomielitis crónica por bacilos gramnegativos.
- Erradicación de *Salmonella typhi* en portadores.
- *Gonorrea* **(norfloxacino, ofloxacino).**
- *Prostatitis* bacteriana **(norfloxacino).**
- *Cervicitis* **(ofloxacino).**
- *Carbunco.*

Aspectos farmacocinéticos

Las fluoroquinolonas se absorben bien por vía oral. Se acumulan en diversos tejidos, fundamentalmente en los riñones, la próstata y los pulmones. Todas la quinolonas se concentran en los fagocitos. La mayoría no atraviesan la barrera hematoencefálica, pero el ofloxacino sí. Los antiácidos que contienen aluminio y magnesio interfieren en la absorción de las quinolonas. La eliminación del ciprofloxacino y el norfloxacino se realiza en parte

[6]Cuando se introdujo el ciprofloxacino, los farmacólogos clínicos y los microbiólogos propusieron sensatamente que su uso fuese reservado contra microorganismos resistentes a otros fármacos, para evitar la aparición de resistencias. Sin embargo, ya en 1989 se estimaba que se prescribía a 1 de cada 44 ciudadanos norteamericanos, es decir, la recomendación había caído en saco roto y la situación ya estaba absolutamente fuera de control.

mediante las enzimas P450 hepáticas (a las que pueden inhibir, dando lugar a interacciones con otros fármacos), y el resto se excreta por vía renal. El ofloxacino se elimina por vía urinaria.

Efectos adversos

En los hospitales existe riesgo de infección por *C. difficile*, aunque, por lo demás, los efectos adversos son poco frecuentes, generalmente leves y reversibles. Los más frecuentes son los trastornos gastrointestinales y los exantemas cutáneos. En individuos jóvenes se han descrito artropatías. También se han observado síntomas del sistema nervioso central (cefaleas y mareos) y, con menos frecuencia, convulsiones asociadas a enfermedades previas del sistema nervioso central o a la administración simultánea de **teofilina** o de algún antiinflamatorio no esteroideo (AINE) (capítulo 26).

Existe una importante interacción clínica entre el ciprofloxacino y la teofilina (por la inhibición de las enzimas P450), que puede dar lugar a la aparición de efectos tóxicos debidos a la teofilina en individuos asmáticos tratados con fluoroquinolonas. Esta cuestión se aborda con más detalle en el capítulo 28. El moxifloxacino prolonga el intervalo QT del electrocardiograma y, siguiendo las recomendaciones de la Food and Drug Administration, es muy utilizado como control positivo en estudios llevados a cabo con voluntarios sanos para determinar los posibles efectos de nuevos fármacos sobre la repolarización cardíaca.

Antibióticos que actúan sobre la ADN topoisomerasa II

- Las quinolonas interfieren en el superenrollamiento del ADN.
- El **ciprofloxacino** posee un amplio espectro antibacteriano, y es especialmente activo frente a microorganismos coliformes gramnegativos entéricos, entre ellos muchos que son resistentes a las penicilinas, las cefalosporinas y los aminoglucósidos; también es eficaz frente a *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae* productoras de penicilinasa, *Campylobacter* spp. y *Pseudomonas* spp. Hay una alta incidencia de resistencias en estafilococos.
- Entre sus efectos adversos se encuentran las molestias gastrointestinales, las reacciones de hipersensibilidad y, en raras ocasiones, trastornos del sistema nervioso central.

ANTIBACTERIANOS DIVERSOS Y POCO COMUNES

METRONIDAZOL

▼El **metronidazol** se empezó a utilizar como agente antiprotozoario (v. capítulo 54), pero también es activo frente a bacterias anaerobias como *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp. y algunos estreptococos. Es eficaz en el tratamiento de la *colitis seudomembranosa*, y es también muy útil en las infecciones graves por anaerobios (p. ej., la sepsis de origen intestinal). Presenta un efecto parecido al del disulfiram (v. capítulo 49), por lo que los pacientes tratados con metronidazol deben abstenerse de tomar alcohol.

ESTREPTOGRAMINAS

▼La **quinupristina** y la **dalfopristina** son péptidos cíclicos que inhiben la síntesis de proteínas bacterianas mediante su unión a la subunidad 50S de los ribosomas bacterianos. La dalfopristina modifica la estructura del ribosoma de tal manera que promueve la unión de la quinupristina. Administradas cada una por separado, solo muestran una débil actividad bacteriostática, pero cuando se administran conjuntamente por vía intravenosa son activas frente a muchas bacterias grampositivas. La combinación de ambas se utiliza en el tratamiento de infecciones graves, por lo general cuando no hay ningún otro antibiótico que pueda resultar eficaz. Por ejemplo, esta combinación es eficaz frente a SARM y a *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina. En la actualidad no se utilizan en el Reino Unido. Ambos fármacos experimentan un intenso metabolismo hepático de primer paso, por lo que deben ser administrados mediante infusión intravenosa. La semivida de cada uno de estos compuestos se sitúa en torno a 1-2 h.

Entre los *efectos adversos* que presentan se encuentran la inflamación y el dolor en el punto de inyección, artralgias, mialgias y náuseas, vómitos y diarrea. Hasta la fecha, parece que la resistencia a la quinupristina y la dalfopristina no constituye un problema importante.

CLINDAMICINA

▼La clindamicina es una lincosamida activa frente a cocos grampositivos, incluidos muchos estafilococos resistentes a penicilina, así como frente a bacterias anaerobias como *Bacteroides* spp. Su mecanismo de acción es igual que el de los macrólidos y el cloranfenicol (v. capítulo 50, fig. 50.4). Aparte de su utilización en infecciones causadas por *Bacteroides* spp., se emplea también para tratar infecciones estafilocócicas de huesos y articulaciones. Además, se puede administrar por vía tópica en forma de colirio para la conjuntivitis estafilocócica y como fármaco antiprotozoario (v. capítulo 54).

Sus *efectos adversos* consisten principalmente en trastornos digestivos, que pueden ir desde una molesta diarrea hasta una colitis seudomembranosa potencialmente letal causada por *C. difficile* productor de toxina.[7]

OXAZOLIDINONAS

▼Inicialmente alabadas como la «única clase de fármacos antimicrobianos verdaderamente novedosos comercializados en varias décadas» (Zurenko et al., 2001), las oxazolidinonas inhiben la síntesis de proteínas bacterianas mediante un mecanismo original: la inhibición de la unión del *N*-formilmetionil-ARNt al ribosoma 70S. El primer miembro de esta familia de antibióticos es el **linezolid.** Es activo frente a una amplia variedad de bacterias grampositivas, y es especialmente útil en el tratamiento de bacterias resistentes, como SARM, *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina y enterococos resistentes a la vancomicina. También presenta actividad frente a algunos anaerobios, como *C. difficile.* Los microorganismos gramnegativos más comunes no son sensibles a este fármaco. El linezolid se puede utilizar para tratar neumonías, sepsis, e infecciones de piel y tejidos blandos. Su uso se debe restringir a aquellas infecciones bacterianas graves en las que han fracasado previamente otros antibióticos, y hasta el momento se han descrito pocos casos de resistencia.

Entre sus efectos adversos se encuentran trombocitopenia, diarreas, náuseas y, con menor frecuencia, exantemas y mareos. El linezolid es un inhibidor no selectivo de la monoaminooxidasa, por lo que se deben guardar las pertinentes precauciones (v. capítulo 47).

ÁCIDO FUSÍDICO

▼El ácido fusídico es un antibiótico esteroideo de espectro reducido que es activo principalmente frente a bacterias grampositivas. Actúa inhibiendo la síntesis de proteínas bacterianas (v. capítulo 50, fig. 50.4). En forma de sal sódica, el fármaco se absorbe bien desde el tracto gastrointestinal y se distribuye ampliamente por los tejidos. Una parte se excreta en la bilis, mientras que otra se metaboliza. Se utiliza asociado a otros antimicrobianos en el tratamiento de la sepsis estafilocócica, y administrado por vía tópica en forma de colirios o cremas se emplea mucho para tratar otras infecciones por estafilococos.

Entre sus efectos adversos cabe citar los trastornos digestivos, que son bastante frecuentes. También pueden aparecer exantemas cutáneos e ictericia. Las resistencias se desarrollan cuando se administra como agente único por vía sistémica, por lo que en estos casos siempre se asocia a otros fármacos antibacterianos.

NITROFURANTOÍNA

▼La **nitrofurantoína** es un compuesto sintético activo frente a un amplio rango de microorganismos grampositivos y gramnegativos. El desarro-

[7]Esto también puede ocurrir con las penicilinas de amplio espectro y con las cefalosporinas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

llo de resistencia por parte de los organismos sensibles es poco frecuente, y no existen fenómenos de resistencia cruzada. Su mecanismo de acción está probablemente relacionado con su capacidad para dañar el ADN bacteriano. Se administra por vía oral y se absorbe rápida y totalmente desde el tubo digestivo, y se excreta de forma también muy rápida por vía renal. Su utilidad se limita al tratamiento de infecciones urinarias.

Los efectos adversos, como los trastornos digestivos, son relativamente frecuentes, y se pueden producir reacciones de hipersensibilidad que afecten a la piel y a la médula ósea (p. ej., leucopenia). También se han descrito hepatotoxicidad y neuropatía periférica.

La **metenamina** presenta una utilidad clínica parecida a la de la nitrofurantoína y también comparte con ella algunos de sus efectos adversos. Su efecto se debe a su lenta conversión en la orina ácida en formaldehído.

POLIMIXINAS

▼Las polimixinas que se utilizan en la actualidad son la **polimixina B** y el **colistimetato.** Poseen las propiedades características de los detergentes catiónicos y destruyen la membrana celular externa de las bacterias (capítulo 50). Presentan una actividad bactericida selectiva y rápida frente a los bacilos gramnegativos, especialmente *Pseudomonas* spp. y microorganismos coliformes. No se absorben en el tubo digestivo. Las aplicaciones clínicas de estos fármacos están limitadas por su toxicidad y se restringen en gran medida a la esterilización intestinal y al tratamiento tópico de infecciones óticas, oculares o cutáneas causadas por microorganismos sensibles.

Los efectos adversos pueden ser graves, y entre ellos se encuentran la neurotoxicidad y la nefrotoxicidad.

FÁRMACOS ANTIMICOBACTERIANOS

Las infecciones más importantes que causan las micobacterias a los seres humanos son la tuberculosis y la lepra, infecciones crónicas debidas a *Mycobacterium tuberculosis* y *M. leprae,* respectivamente. Otra infección por micobacterias que trataremos aquí con menor detalle es la causada por *M. avium-intracellulare* (dos organismos, en realidad), que afecta a algunos pacientes con sida. Uno de los problemas más importantes que plantean las micobacterias es que, una vez fagocitadas, pueden sobrevivir en el interior de los macrófagos, salvo que estas células sean «activadas» por citocinas producidas por linfocitos T colaboradores de tipo Th1 (v. capítulos 6 y 18).

FÁRMACOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS

Durante muchos siglos, la tuberculosis fue una enfermedad devastadora, pero el descubrimiento de la **estreptomicina** a finales de la década de los cuarenta, seguida del de la **isoniacida** y, finalmente, de los de la **rifampicina** y el **etambutol** en los años sesenta, revolucionaron la farmacoterapia de este trastorno infeccioso. La tuberculosis se convirtió en una enfermedad fácilmente tratable, pero, desgraciadamente, esto ya no es así hoy en día, al haber aparecido cepas más virulentas o resistentes a múltiples fármacos (Bloom y Small, 1998). En la actualidad causa más muertes que cualquier otro microorganismo, pese a que la incidencia de la infección se va reduciendo lentamente. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que a lo largo del año 2012 contrajeron la enfermedad 8,6 millones de personas, y que aproximadamente 1,3 millones fallecieron como consecuencia de la misma. Un tercio de la población mundial (2.000 millones de personas) son portadores del bacilo, y un 10% de ellos desarrollarán la enfermedad en algún momento de su vida. Este problema afecta con especial virulencia a los países más pobres de África y Asia, en parte debido a la fatal sinergia existente entre las micobacterias (p. ej., *M. tuberculosis, M. avium-intracellulare*) y el VIH. Aproximadamente una cuarta parte de las muertes relacionadas con el VIH se deben a la tuberculosis.

El tratamiento básico se lleva a cabo con los denominados fármacos de primera línea: isoniacida, rifampicina, **rifabutina,** etambutol y **piracinamida.** Entre los fármacos de segunda línea se encuentran la **capreomicina,** la **cicloserina,** la estreptomicina (que hoy en día apenas se utiliza en el Reino Unido), la **claritromicina** y el ciprofloxacino. Estos se utilizan para tratar infecciones en que se sospecha que existe resistencia a los fármacos de primera fila, o cuando estos últimos se han de dejar de administrar debido a la aparición de reacciones adversas.

Para reducir la probabilidad del desarrollo de resistencias se suele recurrir a estrategias en que se administra una asociación de varios fármacos. Estas suelen consistir en:

- Una fase de tratamiento inicial (alrededor de 2 meses) en que se combinan isoniacida, rifampicina y piracinamida (añadiendo además etambutol si se sospecha que el organismo puede ser resistente).
- Una segunda fase de continuación del tratamiento (alrededor de 4 meses) en la que se asocian isoniacida y rifampicina; estos tratamientos han de ser más prolongados en los pacientes con meningitis, afectación ósea o articular, o infección por microorganismos resistentes.

ISONIACIDA

La actividad antibacteriana de la isoniacida se limita a las micobacterias. Impide el crecimiento de los microorganismos latentes (es decir, es bacteriostática), pero sí que puede matar las bacterias que se están dividiendo. Entra fácilmente en las células de los mamíferos y, por tanto, es eficaz contra microorganismos intracelulares. La isoniacida es un profármaco que debe ser activado por las enzimas bacterianas antes de ejercer su efecto inhibidor de la síntesis de *ácidos micólicos,* constituyentes importantes de la pared celular de las micobacterias. Pueden aparecer resistencias al fármaco debidas a una menor penetración al interior de la bacteria, pero no se ha descrito resistencia cruzada con otros agentes antimicobacterianos.

La isoniacida se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal y se distribuye ampliamente en los tejidos y líquidos corporales, incluido el LCR. Un aspecto importante es que penetra bien en las lesiones tuberculosas «caseosas» (es decir, lesiones necróticas con una consistencia parecida a la del queso). Su metabolismo conlleva acetilaciones y depende de factores genéticos que determinan si un individuo es un acetilador rápido o lento del fármaco (v. capítulo 11), y responden mejor al tratamiento aquellos que lo inactivan más lentamente. La semivida en los acetiladores lentos es de 3 h, y en los rápidos, de 1 h. La isoniacida se excreta en la orina parcialmente en forma intacta, y el resto está inactivado mediante acetilación u otro mecanismo.

Los efectos adversos dependen de la dosis y afectan aproximadamente a un 5% de los pacientes, y los más frecuentes son las erupciones cutáneas de origen alérgico. Se han descrito muchos otros efectos adversos, entre los que se encuentran fiebre, hepatotoxicidad, alteraciones hematológicas, síntomas de artritis y vasculitis. Los efectos adversos que afectan al sistema nervioso central o al periférico son consecuencia en gran medida del déficit de piridoxina y son frecuentes en pacientes desnutridos si no se previenen mediante la administración de esta sustancia. La isoniacida puede causar anemia hemolítica en individuos con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, y reduce el metabolismo de los anticonvulsionantes **fenitoína, etosuximida** y **carbamacepina,** dando lugar a un incremento de la concentración plasmática y de la toxicidad de estos fármacos.

RIFAMPICINA

La rifampicina (denominada algunas veces **rifampina**) actúa uniéndose e inhibiendo a la ARN polimerasa dependiente del ADN de las células procariotas, sin afectar a la de las eucariotas (capítulo 50). Es uno de los fármacos antituberculosos más activos que se conocen, y es eficaz también frente a la lepra y la mayoría de las bacterias grampositivas, así como muchas gramnegativas. Penetra en los fagocitos y puede, por tanto, destruir microorganismos intracelulares, como el bacilo de

la tuberculosis. Se puede desarrollar resistencia rápidamente mediante un proceso de un solo paso en el que una mutación cromosómica modifica su sitio de unión en la ARN polimerasa dependiente de ADN bacteriana (v. capítulo 50).

La rifampicina se administra por vía oral y se distribuye ampliamente en los tejidos y líquidos corporales (LCR incluido), tiñendo la saliva, los esputos, las lágrimas y el sudor de color anaranjado. Se excreta en parte en la orina y en parte en la bilis, y una proporción sufre circulación enterohepática. Su metabolito mantiene la actividad antibacteriana, pero se absorbe con mayor dificultad en el tracto gastrointestinal. Su semivida está comprendida entre 1 y 5 h, y se acorta durante el tratamiento debido a la inducción de enzimas microsómicas hepáticas.

Los efectos adversos son poco frecuentes. Los más frecuentes son las erupciones cutáneas, la fiebre y las molestias gastrointestinales. Se han descrito lesiones hepáticas con ictericia, que resultaron fatales en una pequeña proporción de los pacientes, pero que hacen precisa una evaluación previa de la función hepática antes de comenzar el tratamiento. La rifampicina induce las enzimas hepáticas responsables del metabolismo de muchos fármacos (capítulo 10), lo que incrementa la velocidad de degradación de la warfarina, los glucocorticoides, los analgésicos opioides, los antidiabéticos orales, la **dapsona** y los estrógenos; la degradación acelerada de estos últimos puede conducir a fracasos de la anticoncepción oral.

ETAMBUTOL

El etambutol carece de efectos sobre microorganismos diferentes a las micobacterias. Penetra en estas últimas y ejerce un efecto bacteriostático después de un período de unas 24 h, probablemente debido a la inhibición de la síntesis de la pared celular micobacteriana. La resistencia surge rápidamente si el fármaco se utiliza en monoterapia. El etambutol se administra por vía oral y se absorbe muy bien. Puede alcanzar concentraciones terapéuticas en el LCR en casos de meningitis tuberculosa. En la sangre es captado por los eritrocitos, que después lo van liberando lentamente. El etambutol se metaboliza parcialmente y se excreta en la orina.

Los efectos adversos son poco frecuentes, y el más importante es la neuritis óptica, que está relacionada con la dosis y es más probable si la función renal se encuentra alterada. Esto da lugar a trastornos visuales que se manifiestan inicialmente como una ceguera a los colores rojo y verde y que evoluciona finalmente hacia una disminución de la agudeza visual. Los pacientes deben ser sometidos antes y durante los tratamientos prolongados a pruebas para evaluar su percepción de los colores.

PIRACINAMIDA

La piracinamida es inactiva a pH neutro, pero tuberculostática a pH ácido. Es eficaz frente a los microorganismos intracelulares alojados en los macrófagos, ya que una vez fagocitados, los organismos se acumulan en el interior de fagolisosomas en donde el pH es bajo. El fármaco inhibe probablemente la síntesis de ácidos grasos bacterianos. La resistencia se desarrolla bastante rápidamente, pero no existe resistencia cruzada con la isoniacida. Se absorbe bien tras su administración oral y se distribuye ampliamente por todo el organismo, penetrando incluso en las meninges. Se excreta por vía renal, mayoritariamente mediante filtración glomerular.

Los efectos adversos incluyen gota, que se asocia a una alta concentración de uratos en el plasma. También se han descrito molestias intestinales, malestar y fiebre. Antiguamente, la hepatopatía grave debida a las altas dosis que se administraban constituyó un problema importante, pero en la actualidad es menos probable debido a que se administran dosis más pequeñas y durante menos tiempo; de todas formas, antes de iniciar el tratamiento se debe comprobar el estado de la función hepática del paciente.

CAPREOMICINA

▼La capreomicina es un antibiótico peptídico que se administra por inyección intramuscular. Entre sus efectos adversos se encuentran las lesiones renales y las del nervio auditivo, con las consiguientes sordera y ataxia. Este fármaco no debe asociarse a estreptomicina ni a otros fármacos que puedan provocar sordera.

CICLOSERINA

▼La cicloserina es un antibiótico de amplio espectro que inhibe el crecimiento de muchas bacterias, entre las que se encuentran las coliformes y las micobacterias. Es hidrosoluble y se destruye a pH ácido. Actúa inhibiendo competitivamente la síntesis de la pared celular bacteriana, al impedir la formación de D-alanina primero y del dipéptido D-Ala-D-Ala a continuación, que es el que ha de unirse a la cadena tripeptídica lateral del ácido *N*-acetilmurámico para que se inicie la síntesis de la pared; es decir, impide que se fabriquen los bloques elementales con los que se construye el peptidoglucano (v. capítulo 50, fig. 50.3). Se absorbe por vía oral y se distribuye por todos los tejidos y líquidos corporales, LCR incluido. La mayor parte del fármaco se elimina en su forma activa en la orina, y se metaboliza aproximadamente un 35% del mismo.

Fármacos antituberculosos

Para evitar la aparición de microorganismos resistentes se utilizan tratamientos combinados (p. ej., tres fármacos inicialmente seguidos de un régimen con solamente dos de ellos).

Fármacos de primera línea

- La **isoniacida** mata micobacterias que se reproducen en el interior de las células del huésped. Tras su administración oral, penetra bien en las lesiones necróticas y en el líquido cefalorraquídeo (LCR). Los «acetiladores lentos» (genéticamente determinados) responden bien. Su toxicidad es baja. El déficit de piridoxina aumenta el riesgo de neurotoxicidad. No presenta resistencia cruzada con otros fármacos.
- La **rifampicina** es un fármaco potente, activo por vía oral, que inhibe la ARN polimerasa micobacteriana. Penetra en el LCR. Los efectos adversos son poco frecuentes (aunque se han descrito graves lesiones hepáticas). Induce las enzimas hepáticas responsables del metabolismo de muchos fármacos. Puede aparecer resistencia con rapidez.
- El **etambutol** inhibe el crecimiento de las micobacterias. Se administra por vía oral y puede penetrar en el LCR. Los efectos adversos son infrecuentes, pero puede producir neuritis óptica. La resistencia se puede desarrollar rápidamente.
- La **piracinamida** posee actividad tuberculostática frente a las micobacterias intracelulares. Se administra por vía oral y penetra en el LCR. La resistencia puede aparecer rápidamente. Entre sus efectos adversos se encuentran el incremento de la concentración plasmática de urato y la toxicidad hepática cuando se administra en altas dosis.

Fármacos de segunda línea

- La **capreomicina** se administra por vía intramuscular. Entre sus efectos adversos se encuentran las lesiones renales y del nervio auditivo.
- La **cicloserina** es un fármaco de amplio espectro. Inhibe una de las primeras fases de la síntesis del peptidoglucano. Se administra por vía oral y penetra en el LCR. Los principales efectos adversos afectan al sistema nervioso central.
- La **estreptomicina** es un antibiótico de la familia de los aminoglucósidos que inhibe la síntesis de proteínas bacterianas. Se administra por vía intramuscular. Sus efectos adversos son la ototoxicidad (fundamentalmente vestibular) y la nefrotoxicidad.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

La cicloserina presenta efectos adversos, especialmente sobre el sistema nervioso central. Pueden producirse problemas muy diversos, desde cefaleas e irritabilidad hasta depresiones, convulsiones y estados psicóticos. Su utilización se limita a la tuberculosis que es resistente a otros fármacos.

FÁRMACOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE LA LEPRA

La lepra es una de las enfermedades que el ser humano conoce desde hace más tiempo, y se menciona en textos que datan del año 600 a. de C. Su agente causal es *M. leprae*. Es una enfermedad crónica que desfigura a quien la padece, con un largo período de latencia, y los pacientes afectados se han visto sometidos históricamente al ostracismo y han sido obligados a vivir apartados de la sociedad en comunidades aisladas, aunque en realidad no se trata de una enfermedad especialmente contagiosa. Aunque antiguamente se consideraba incurable, la introducción de la dapsona en los años cuarenta y, más tarde en los años sesenta, de la rifampicina y la **clofacimina,** cambió por completo nuestra percepción de la lepra. En la actualidad suele ser casi siempre curable, y las cifras globales muestran que su prevalencia se ha reducido un 90% en los últimos 20 años como consecuencia de las medidas de salud pública y de las pautas de tratamiento con múltiples fármacos que evitan el desarrollo de resistencias, y que han sido implantadas por la OMS y financiadas por algunas compañías farmacéuticas. La enfermedad ha sido erradicada de 119 países de un total de 122 en los que previamente se consideraba un grave problema sanitario. En 2012 se comunicaron 180.000 nuevos casos, concentrados especialmente en Asia y África.

La *lepra paucibacilar,* que es aquella en que el paciente presenta entre una y cinco zonas en las que ha perdido la sensibilidad, es principalmente de tipo *tuberculoide,*[8] y se trata con dapsona y rifampicina durante 6 meses. La *lepra multibacilar* se caracteriza por más de cinco lesiones de este tipo, es fundamentalmente de tipo *lepromatoso* y es preciso tratarla durante al menos 2 años con rifampicina, dapsona y clofacimina.

DAPSONA

La dapsona se relaciona químicamente con las sulfamidas y, puesto que su acción es antagonizada por el PABA, probablemente actúa inhibiendo la síntesis de folato. La resistencia a este fármaco ha ido en aumento desde que comenzó a usarse, por lo que en la actualidad se recomienda que se utilice siempre en tratamientos combinados.

La dapsona se administra por vía oral; se absorbe bien y se distribuye ampliamente por toda el agua y tejidos corporales. Su semivida plasmática es de 24 a 48 h, pero una parte de la dosis administrada persiste durante mucho más tiempo en el hígado, en los riñones y, en menor medida, en la piel y en los músculos. Existe una circulación enterohepática del fármaco, si bien una parte de la misma se acetila y se excreta por vía urinaria. La dapsona se utiliza también en el tratamiento de la *dermatitis herpetiforme,* un trastorno que cursa con formación crónica de vesículas cutáneas y que va asociado a la enfermedad celíaca.

Los efectos adversos de la dapsona son bastante frecuentes y consisten en hemólisis eritrocítica (que no suele ser lo suficientemente grave como para generar anemia), metahemoglobinemia, anorexia, náuseas y vómitos, fiebre, dermatitis alérgica y neuropatías. Se pueden producir las denominadas *reacciones leprosas* (exacerbaciones de las lesiones lepromatosas), y en algunas ocasiones se ha descrito un síndrome potencialmente fatal parecido a la mononucleosis infecciosa.

CLOFACIMINA

La clofacimina es un colorante de estructura compleja. Es posible que en su mecanismo de acción frente a los bacilos de la lepra intervenga algún efecto sobre el ADN. Posee también actividad antiinflamatoria y es útil para tratar a los pacientes en los que la dapsona produce efectos adversos inflamatorios.

La clofacimina se administra por vía oral y se acumula en el organismo, quedando atrapada en el sistema de fagocitos mononucleares. Su semivida plasmática puede ser hasta de 8 semanas. El efecto antileproso es de tipo retardado y puede no ser detectable hasta que hayan transcurrido 6 o 7 semanas.

Los efectos adversos pueden estar relacionados con el hecho de que la clofacimina es un colorante. La piel y la orina pueden adquirir un tono rojizo y las lesiones una coloración azul negruzca. También se pueden producir náuseas, vértigo, cefaleas y trastornos gastrointestinales, todos ellos relacionados con la dosis administrada.

Fármacos antileprosos

- Para la *lepra tuberculoide:* **dapsona** y **rifampicina (rifampina).**
  - La **dapsona** es análoga a las sulfamidas y es posible que inhiba la síntesis del folato. Se administra por vía oral. Los efectos adversos son bastante frecuentes; unos pocos son graves. La resistencia va en aumento.
  - **Rifampicina** (v. cuadro «Fármacos antituberculosos»).
- Para la *lepra lepromatosa:* dapsona, **rifampicina** y **clofacimina.**
  - La **clofacimina** es un colorante que se administra por vía oral y que se acumula al quedar atrapado en los macrófagos. Sus efectos tardan entre 6 y 7 semanas en ser perceptibles, y su semivida es de 8 semanas. Entre sus efectos adversos se encuentran la coloración rojiza de la piel y la orina y, en algunas ocasiones, molestias gastrointestinales.

POSIBLES NUEVOS FÁRMACOS ANTIBACTERIANOS

Al contrario de lo que ocurrió entre aproximadamente 1950 y 1980, los años «heroicos» de la investigación antibiótica en los que la rapidez con que se sucedieron los descubrimientos y el desarrollo de nuevos fármacos nos proporcionaron la práctica totalidad de las moléculas de que disponemos hoy en día, el río ha dejado de fluir, y desde entonces se han introducido solamente dos antibióticos verdaderamente novedosos (Jagusztyn-Krynicka y Wysznska, 2008). Al mismo tiempo, las resistencias han ido en aumento, y a ellas se les puede atribuir en la actualidad alrededor de la mitad de los fallecimientos que se producen en Europa por causas infecciosas (Watson, 2008).[9]

La resistencia suele aparecer en los dos primeros años tras la introducción de un nuevo fármaco (Bax et al., 2000). En una revisión y un metaanálisis bastante inquietantes, Costelloe et al. (2010) llegan a la conclusión de que la mayoría

[8]Parece que la diferencia entre enfermedad *tuberculoide* y *lepromatosa* consiste en que las células T de los pacientes con lepra del primer tipo producen interferón γ en grandes cantidades, lo que permite a los macrófagos destruir los microbios intracelulares, mientras que en el segundo caso la respuesta inmunitaria se encuentra bajo el control de la interleucina 4, que bloquea la acción del interferón γ (v. capítulo 18).

[9]Los microorganismos que plantean los retos más importantes son denominados algunas veces, bastante adecuadamente, «patógenos ESKAPE». El acrónimo recoge las iniciales de *E. faecium, S. aureus, K. pneumoniae, A. baumanii, P. aeruginosa* y *Enterobacter* spp.

de los pacientes a los que se les prescriben antibióticos para tratar una infección respiratoria o urinaria desarrollan resistencia individual frente al fármaco en el lapso de unas pocas semanas, y que esta resistencia persiste hasta 1 año después del tratamiento. Además, como aproximadamente la mitad de los antibióticos que se consumen son para uso veterinario, no es solamente la medicina humana la que está implicada en este fenómeno.

Los motivos que dificultan el desarrollo de nuevos fármacos son complejos y han sido analizados detalladamente por Coates et al. (2011), que también han evaluado muchas de las nuevas direcciones que está tomando la investigación académica e industrial en este sentido. De todas maneras, las conclusiones a las que llegan son bastante deprimentes: señalan que para poder enfrentarnos a los retos que plantea el aumento de la prevalencia de la resistencia a los agentes antimicrobianos, sería preciso descubrir 20 clases nuevas de antibióticos en los próximos 50 años.

Desde un punto de vista más optimista, es cierto que se siguen descubriendo potenciales nuevos antibióticos en vegetales (Limsuwan et al., 2009) y bacterias (Sit y Vederas, 2008), así como mediante las estrategias tradicionales de la química médica. Además, los investigadores que están a la cabeza de este importantísimo campo están adoptando toda la tecnología conceptual de vanguardia: la bioinformática, utilizando la información obtenida a partir de la secuenciación del genoma de los agentes patógenos, es solamente una de estas nuevas armas (Bansal, 2008). La búsqueda de *factores de virulencia* bacteriana y el desarrollo de estrategias frente a ellos también parece una vía prometedora (Escaich, 2008). Se han desarrollado procedimientos nuevos de cribado (Falconer y Brown, 2009) que pueden conducir al descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas, y se están empezando a desarrollar sofisticados métodos farmacodinámicos destinados a abordar el problema (Lister, 2006).

El mundo espera novedades conteniendo la respiración.

BIBLIOGRAFÍA Y LECTURAS RECOMENDADAS

Fármacos antibacterianos

Allington, D.R., Rivey, M.P., 2001. Quinupristine/dalfopristin: a therapeutic review. Clin. Ther. 23, 24-44.

Ball, P., 2001. Future of the quinolones. Semin. Resp. Infect. 16, 215-224. (*Good overview of this class of drugs*)

Blondeau, J.M., 1999. Expanded activity and utility of the new fluoroquinolones: a review. Clin. Ther. 21, 3-15. (*Good overview*)

Bryskier, A., 2000. Ketolides – telithromycin, an example of a new class of antibacterial agents. Clin. Microbiol. Infect. 6, 661-669.

Duran, J.M., Amsden, G.W., 2000. Azithromycin: indications for the future? Expert Opin. Pharmacother. 1, 489-505.

Greenwood, D. (Ed.), 1995. Antimicrobial Chemotherapy. third Oxford University Press, Oxford. (*Good all-round textbook*)

Lowy, F.D., 1998. *Staphylococcus aureus* infections. N. Engl. J. Med. 339, 520-541. (*Basis of* S. aureus *pathogenesis of infection, resistance; extensive references; impressive diagrams*)

Perry, C.M., Jarvis, B., 2001. Linezolid: a review of its use in the management of serious gram-positive infections. Drugs 61, 525-551.

Sato, K., Hoshino, K., Mitsuhashi, S., 1992. Mode of action of the new quinolones: the inhibitory action on DNA gyrase. Prog. Drug Res. 38, 121-132.

Shimada, J., Hori, S., 1992. Adverse effects of fluoroquinolones. Prog. Drug Res. 38, 133-143.

Tillotson, G.S., 1996. Quinolones: structure–activity relationships and future predictions. J. Med. Microbiol. 44, 320-324.

Zurenko, G.E., Gibson, J.K., Shinabarger, D.L., et al., 2001. Oxazolidinones: a new class of antibacterials. Curr. Opin. Pharmacol. 1, 470-476. (*Easy-to-assimilate review that discusses this relatively new group of antibacterials*)

Resistencia (v. también lista de lecturas del capítulo 40)

Bax, R., Mullan, N., Verhoef, J., 2000. The millennium bugs – the need for and development of new antibacterials. Int. J. Antimicrob. Agents 16, 51-59. (*Good review that includes an account of the development of 'resistance' and a round-up of potential new drugs*)

Bloom, B.R., Small, P.M., 1998. The evolving relation between humans and Mycobacterium tuberculosis. Lancet 338, 677-678. (*Editorial comment*)

Coates, A.R., Halls, G., Hu, Y., 2011. Novel classes of antibiotics or more of the same? Br. J. Pharmacol. 163, 184-194. (*A comprehensive review that sets out the challenges we face because of antibiotic resistance. Also includes a survey of potential new leads. Easy to read and highly recommended*)

Costelloe, C., Metcalfe, C., Lovering, A., Mant, D., Hay, A.D., 2010. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. BMJ 340, c2096. (*Details the incidence of resistance following simple antibiotic regimes. Truly depressing*)

Courvalin, P., 1996. Evasion of antibiotic action by bacteria. J. Antimicrob. Chemother. 37, 855-869. (*Covers developments in the understanding of the genetics and biochemical mechanisms of resistance*)

Gold, H.S., Moellering, R.C., 1996. Antimicrobial drug resistance. N. Engl. J. Med. 335, 1445-1453. (*Excellent well-referenced review; covers mechanisms of resistance of important organisms to the main drugs; has useful table of therapeutic and preventive strategies, culled from the literature*)

Heym, B., Honoré, N., Truffot-Pernot, C., et al.,1994. Implications of multidrug resistance for the future of short-course chemotherapy of tuberculosis: a molecular study. Lancet 344, 293-298.

Iseman, M.D., 1993. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis. N. Engl. J. Med. 329, 784-791.

Livermore, D.M., 2000. Antibiotic resistance in staphylococci. J. Antimicrob. Agents 16, S3-S10. (*Overview of problems of bacterial resistance*)

Michel, M., Gutman, L., 1997. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococci: therapeutic realities and possibilities. Lancet 349, 1901-1906. (*Excellent review article; good diagrams*)

Nicas, T.I., Zeckel, M.L., Braun, D.K., 1997. Beyond vancomycin: new therapies to meet the challenge of glycopeptide resistance. Trends Microbiol. 5, 240-249.

Watson, R., 2008. Multidrug resistance responsible for half of deaths from healthcare associated infections in Europe. BMJ 336, 1266-1267.

Nuevos métodos para el descubrimiento de fármacos antibacterianos

(*These papers have been provided for those who want to learn more about the work under way to develop novel antibacterial drugs. Some are quite technical in nature*).

Bansal, A.K., 2008. Role of bioinformatics in the development of new antibacterial therapy. Expert Rev. Anti Infect. Ther. 6, 51-65.

Escaich, S., 2008. Antivirulence as a new antibacterial approach for chemotherapy. Curr. Opin. Chem. Biol. 12, 400-408.

Falconer, S.B., Brown, E.D., 2009. New screens and targets in antibacterial drug discovery. Curr. Opin. Microbiol. 12, 497-504.

Jagusztyn-Krynicka, E.K., Wyszynska, A., 2008. The decline of antibiotic era – new approaches for antibacterial drug discovery. Pol. J. Microbiol. 57, 91-98.

Limsuwan, S., Trip, E.N., Kouwen, T.R., et al., 2009. Rhodomyrtone: a new candidate as natural antibacterial drug from *Rhodomyrtus tomentosa*. Phytomedicine 16, 645-651.

Lister, P.D., 2006. The role of pharmacodynamic research in the assessment and development of new antibacterial drugs. Biochem. Pharmacol. 71, 1057-1065.

Loferer, H., 2000. Mining bacterial genomes for antimicrobial targets. Mol. Med. Today 6, 470-474. (*An interesting article focusing on the way in which a better understanding of the bacterial genome may lead to new drugs*)

O'Neill, A.J., 2008. New antibacterial agents for treating infections caused by multi-drug resistant Gram-negative bacteria. Expert. Opin. Invest. Drugs 17, 297-302.

Sit, C.S., Vederas, J.C., 2008. Approaches to the discovery of new antibacterial agents based on bacteriocins. Biochem. Cell Biol. 86, 116-123.

Recurso útil en Internet

<www.who.int>. (*Once again, the World Health Organization website is a mine of information about the demographics and treatment of infectious diseases. The sections on leprosy and tuberculosis are especially worthwhile studying. The site includes photographs, maps and much statistical information, as well as information on drug resistance. Highly recommended*)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

52 Antivíricos

RESUMEN

En este capítulo se estudian los fármacos que se utilizan para tratar las infecciones causadas por virus. En primer lugar se proporciona cierta información básica acerca de los virus: un breve resumen de su estructura, una lista de las principales especies patógenas y un sencillo esquema del ciclo vital de un virus infeccioso. Posteriormente se analiza la interacción huésped-virus: las defensas del huésped humano frente al virus y las estrategias que utiliza el virus para evitarlas. A continuación se describen los diversos tipos de fármacos antivíricos y sus mecanismos de acción, con mención especial al tratamiento del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), un cuadro consecuencia de la infección provocada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

INFORMACIÓN GENERAL SOBRE LOS VIRUS

VISIÓN GENERAL DE LA ESTRUCTURA DE LOS VIRUS

Los virus son pequeños agentes infecciosos (en general del orden de 20-30 nm), que son incapaces de reproducirse fuera de sus células huésped. La partícula vírica libre (es decir, que vive fuera del huésped) se denomina *virión* y está constituida por segmentos de ácido nucleico (ARN o ADN) encerrados en una cubierta proteica constituida por unidades estructurales repetidas simétricas y llamada *cápside* (fig. 52.1). La cubierta más el núcleo de ácido nucleico se denomina *nucleocápside*. Algunos virus tienen una envoltura externa lipoproteica, que puede contener glucoproteínas víricas antigénicas, así como fosfolípidos del huésped, que adquieren cuando la nucleocápside del virus atraviesa las membranas de la célula infectada. Algunos virus también contienen enzimas que inician su replicación en la célula huésped.

Los virus se suelen clasificar como *virus ADN* o *ARN* en función de la naturaleza su ácido nucleico. Estas dos categorías generales se suelen subdividir habitualmente en otros seis subgrupos, que dividen los virus en función de que los ácidos nucleicos contengan una sola hebra o dos y de su grado de actividad durante la replicación.

EJEMPLOS DE VIRUS PATÓGENOS

Los virus pueden infectar prácticamente a cualquier organismo viviente y son una causa frecuente de enfermedad entre los seres humanos. Algunos ejemplos importantes son:

- ▼ *Virus ADN:* poxvirus (viruela), virus herpes (varicela, zóster, herpes labial, mononucleosis infecciosa), adenovirus (faringitis, conjuntivitis) y papilomavirus (verrugas).
- *Virus ARN:* ortomixovirus (gripe), paramixovirus (sarampión, parotiditis, infecciones respiratorias), virus de la rubéola (rubéola), rabdovirus (rabia), picornavirus (resfriado, meningitis, poliomielitis), retrovirus (sida, leucemia de linfocitos T), arenavirus (meningitis, fiebre de Lassa), hepadnavirus (hepatitis sérica) y arbovirus (diversas enfermedades transmitidas por artrópodos, p. ej., encefalitis, fiebre amarilla).

FUNCIÓN Y CICLO VITAL DE LOS VIRUS

Dado que los virus carecen de una maquinaria metabólica propia, tienen que unirse a la célula huésped viva y entrar en ella (animal, planta o bacteria), y apropiarse de sus procesos metabólicos para replicarse. El primer paso de este proceso se ve facilitado por los sitios de unión de polipéptidos en la cubierta o la *cápside,* que interaccionan con los receptores de la célula huésped. Estos «receptores» son componentes normales de la membrana (como receptores de citocinas, neurotransmisores u hormonas, canales iónicos, glucoproteínas integradas en la membrana, etc.). En la tabla 52.1 se presentan algunos ejemplos.

Tras la unión, el complejo receptor-virus entra en la célula (a menudo mediante endocitosis mediada por receptores), y durante ese tiempo los virus pueden perder la cubierta por acción de las enzimas (a menudo lisosómicos) de la célula huésped. Algunos virus evitan esta vía. Una vez dentro de la célula huésped, el ácido nucleico vírico utiliza la maquinaria celular para sintetizar ácidos nucleicos y proteínas que se ensamblan para elaborar nuevas partículas víricas. La forma concreta de hacerlo varía entre los virus ADN y los ARN.

Replicación de los virus ADN

Habitualmente, el ADN vírico entra en el núcleo de la célula huésped, se transcribe a ARNm por la *ARN polimerasa* de la célula huésped y, posteriormente, tiene lugar una traducción del ARN en proteínas específicas del virus. Algunas de estas proteínas son enzimas que sintetizan más ADN vírico, así como proteínas estructurales de la cubierta y la envoltura. Después del ensamblado de las proteínas de la cubierta alrededor del ADN vírico, se liberan los *viriones* completos por gemación o tras la lisis de la célula.

Replicación de los virus ARN

Las enzimas del virión sintetizan su propio ARNm a partir del molde de ARN vírico o, en ocasiones, el ARN vírico actúa directamente como ARNm. Se traduce en varias enzimas, como la *ARN polimerasa* (que dirige la síntesis de más ARN vírico), y también en proteínas estructurales del virión. El ensamblado y la liberación de los viriones tienen lugar como se ha explicado anteriormente. En estos virus, el núcleo de la célula huésped habitualmente no interviene en la replicación de los virus ARN, aunque algunos (p. ej., *ortomixovirus*) se replican exclusivamente dentro del compartimento nuclear del huésped.

Replicación de los retrovirus

El virión de los *retrovirus*[1] contiene una *enzima transcriptasa inversa* (ADN polimerasa vírica dependiente de ARN) que hace una copia en ADN del ARN vírico. Esta copia en ADN

[1]Un virus puede sintetizar ADN a partir de un molde de ARN, al contrario de lo habitual.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

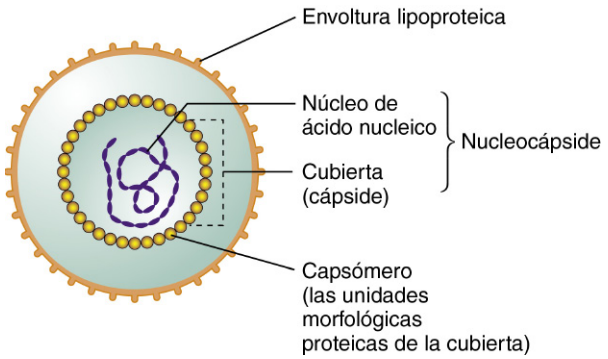


Fig. 52.1 Diagrama esquemático de los componentes de una partícula vírica o virión.

Tabla 52.1 Algunas estructuras de la célula huésped que pueden actuar como receptores de virus

Estructura de la célula huésped[a]	Virus
Glucoproteínas CD4 de los linfocitos T cooperadores	VIH (produce sida)
Receptor CCR5 de las quimiocinas MCP-1 y RANTES	VIH (produce sida)
Receptor de quimiocinas CRCX4 para la citocina SDF-1	VIH (produce sida)
Receptor de acetilcolina del músculo esquelético	Virus de la rabia
Receptor C3d del complemento en los linfocitos B	Virus de la mononucleosis infecciosa
Receptor de interleucina 2 en los linfocitos T	Virus de la leucemia de linfocitos T
Receptores β-adrenérgicos	Virus de la diarrea infantil
Moléculas MHC	Adenovirus (producen faringitis y conjuntivitis) Virus de la leucemia de linfocitos T

MCP-1, proteína quimioatrayente de monocitos 1; MHC, complejo principal de histocompatibilidad; RANTES, regulada por activación, expresada y secretada por linfocitos T normales; SDF-1, factor derivado de las células del estroma 1.
[a]Para más información sobre complemento, interleucina 2, glucoproteína CD4 de los linfocitos T colaboradores, moléculas MHC, etc., véase el capítulo 6.

se integra en el genoma de la célula huésped, momento en que se denomina *provirus*. El ADN del provirus se transcribe a ARN genómico nuevo y a ARNm para su traducción en proteínas víricas. Los virus completos se liberan mediante gemación y muchos se pueden replicar sin destruir la célula huésped.

Ciertos virus son capaces de integrarse en el genoma del huésped, donde pueden permanecer en estado de latencia y replicarse cuando este lo hace. Esta es la razón de la naturaleza periódica de algunas enfermedades víricas, como las causadas por los herpesvirus *herpes simple* (úlceras catarrales) y *virus de la varicela-zóster*, que pueden reactivarse cuando por cualquier

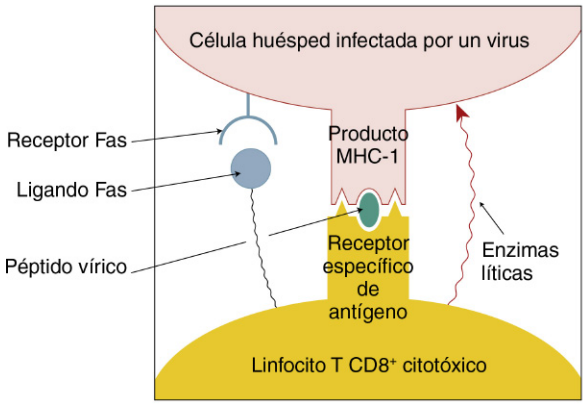


Fig. 52.2 Cómo un linfocito T CD8⁺ destruye una célula huésped infectada por un virus. La célula huésped infectada por un virus expresa en su superficie un complejo de péptido vírico junto a un producto del complejo principal de histocompatibilidad de clase I (MHC-I); este es reconocido por el linfocito T CD8⁺, que posteriormente libera enzimas líticas hacia la célula infectada por el virus y también expresa un ligando Fas que desencadena la apoptosis al estimular el receptor de muerte celular Fas.

causa el virus se vuelve a replicar (o cuando la función del sistema inmunitario está disminuida de alguna manera). Algunos retrovirus ARN (p. ej., el virus del *sarcoma de Rous*) pueden transformar células normales en células malignas (un hecho que hay que tener muy en cuenta al utilizar vectores retrovíricos en la terapia génica; v. capítulo 59).

INTERACCIÓN HUÉSPED-VIRUS

DEFENSAS DEL HUÉSPED FRENTE A LOS VIRUS

La primera defensa es la sencilla acción de barrera de la piel intacta, que la mayor parte de los virus no consiguen atravesar. Sin embargo, una piel con soluciones de continuidad (p. ej., heridas o picaduras de insectos) y las mucosas son más vulnerables a un ataque vírico. Cuando un virus consigue acceder al organismo, el huésped activará inicialmente las respuestas inmunitarias innatas y posteriormente las adaptativas (capítulo 6) para limitar la incursión. La célula infectada presentará péptidos víricos que forman un complejo con moléculas del complejo principal de histocompatibilidad de clase I (MHC) en su superficie. Este complejo es reconocido por los linfocitos T que destruyen a la célula infectada (fig. 52.2). Esta destrucción se realiza mediante la liberación de enzimas líticas (como *perforinas, granzimas*) o poniendo en marcha la apoptosis de la célula infectada mediante la activación del receptor Fas celular («receptor de muerte celular», v. capítulo 5). Este último también se puede activar de forma indirecta mediante la liberación de citocinas, como el factor de necrosis tumoral α (TNF-α). El virus puede escapar de la detección inmunitaria por los linfocitos citotóxicos mediante la modificación de la expresión del complejo péptido-MHC (v. capítulo 6), pero es víctima de los linfocitos citolíticos naturales (NK, *natural killer*). Esta reacción en ausencia de moléculas de MHC normales se denomina estrategia de la «mamá pavo» (es decir, matar a todo aquello que no parezca un pavo; v. capítulo 6). Algunos virus disponen de mecanismos para evitar también a los linfocitos NK.

Dentro de la célula el *silenciamiento génico* aporta otro nivel de protección (v. Schutze, 2004). Fragmentos cortos de ARN de cadena doble, como los que pueden originarse como consecuencia de los intentos del virus por reclutar la maquinaria

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

del huésped para su transcripción/traducción, podrían condicionar en realidad que los genes que codifican el ARN se «silencien», es decir, se desactiven, posiblemente mediante fosforilación del ADN. Esto implicaría que el gen ya no podría dirigir la síntesis de proteínas víricas, por lo que se interrumpiría la replicación. Este mecanismo se puede explotar con fines experimentales en muchos ámbitos de la biología y el ARNsi *(ARN de interferencia corto o pequeño)* «hecho a medida» es una técnica barata y útil para suprimir de forma temporal la expresión de un gen que se está estudiando. Los intentos de utilizar esta técnica con fines virucidas han conseguido ciertos éxitos (v. Barik, 2004), motivo por el cual se está empezando a utilizar con fines terapéuticos (v. capítulo 59).

ESTRATEGIAS DEL VIRUS PARA EVITAR LAS RESPUESTAS DEL HUÉSPED

Los virus cuentan con diversas estrategias para asegurar una infección eficaz, algunas de las cuales suponen redirigir la respuesta del huésped en beneficio del propio virus (analizado por Tortorella et al., 2000). A continuación se exponen algunos ejemplos.

Alteración de la respuesta inmunitaria

Los virus pueden inhibir la síntesis o acción de las citocinas que coordinan en condiciones normales la respuesta inmunitaria innata y la adaptativa; algunas de estas citocinas son la interleucina 1, el TNF-α y los interferones antivíricos (IFN). Por ejemplo, algunos poxvirus, después de infectar una célula, expresan proteínas que imitan los dominios de unión del ligando extracelular de los receptores de citocinas. Estos *seudorreceptores* se unen a las citocinas, lo que impide que alcancen sus receptores naturales sobre las células del sistema inmunitario y de esta manera atenúan la respuesta inmunitaria normal frente a las células infectadas por virus. Otros virus que interfieren en la señalización por citocinas son: citomegalovirus humano, virus de Epstein-Barr, virus herpes y adenovirus.

Evitación de la detección y el ataque inmunitarios por los linfocitos citotóxicos

Una vez dentro de las células del huésped, los virus pueden evitar la detección inmunitaria y el ataque por los linfocitos citotóxicos (LTc) y los linfocitos citolíticos naturales (NK) de diversas maneras, entre otras:

- *Interferencia con las proteínas marcadoras de superficie que identifican a las células infectadas y que son precisas para que los linfocitos citotóxicos reconozcan estas células y las destruyan.* Algunos virus inhiben la generación del péptido antigénico y/o la exposición de complejos de MHC-molécula peptídica que indican que la célula está infectada. De esta manera, los virus eluden su detección. Pueden hacer esto los adenovirus, el virus herpes simple, el citomegalovirus humano, el virus de Epstein-Barr y el virus de la gripe.
- *Interferencia con la vía apoptósica.* Algunos virus alteran esta vía para asegurar su propia supervivencia (p. ej., adenovirus, citomegalovirus humano, virus de Epstein-Barr).
- *Adopción de la estrategia de «cría de pavo».* Algunos virus (p. ej., citomegalovirus) la usan para eludir la estrategia de «mamá pavo» de los linfocitos NK (v. capítulo 6): expresan un homólogo de las moléculas del MHC de clase I (el equivalente a la nariz de la cría de pavo) que es suficientemente parecido a la molécula auténtica para burlar a los linfocitos.

Es evidente que la selección natural ha dotado a los virus patógenos con muchas tácticas eficaces para evitar las defensas del huésped, de modo que la comprensión de la interacción virus-huésped posiblemente dé lugar a nuevos tipos de tratamiento antivírico. Por fortuna, las armas biológicas no están solo en uno de los bandos y la evolución también ha dotado al huésped de contramedidas sofisticadas. En la mayor parte de los casos acaba prevaleciendo la defensa del huésped y la mayoría de las infecciones víricas se resuelven de forma espontánea, salvo en pacientes inmunodeprimidos. A pesar de todo, el final no siempre es feliz; algunas infecciones víricas, como la fiebre de Lassa o el virus Ébola, se asocian a una elevada mortalidad; a continuación se va a comentar un ejemplo grave: el VIH. Este ejemplo es adecuado porque, aunque la infección evoluciona más lentamente que, por ejemplo, la del virus del Ébola, el VIH muestra muchas de las características comunes en otras infecciones víricas y la mera magnitud global del problema del sida ha condicionado que el VIH alcance el primer lugar en la lista de dianas antivíricas.

Virus



- Los virus son pequeños agentes infecciosos formados esencialmente por un ácido nucleico (ARN o ADN) encerrado en una cubierta proteica.
- No son células y, como carecen de una maquinaria metabólica propia, son parásitos intracelulares obligados, es decir, tienen que utilizar los procesos metabólicos de la célula huésped a la que infectan.
- Los *virus ADN* habitualmente entran en el núcleo de la célula huésped y guían la producción de nuevos virus.
- Los *virus ARN* dirigen la producción de nuevos virus, habitualmente sin afectar al núcleo de la célula huésped (el virus de la gripe es una excepción).
- Los *retrovirus ARN* (p. ej., VIH, virus de la leucemia de linfocitos T) contienen una enzima, la transcriptasa inversa, que hace una copia en ADN del ARN vírico. Esta copia en ADN se integra en el genoma de la célula huésped y dirige la producción de nuevas partículas víricas.

VIH Y SIDA

El VIH es un retrovirus ARN del que se conocen dos formas. El *VIH-1* es responsable del sida humano, mientras que el *VIH-2* se parece al primero en que produce una supresión inmunitaria, pero es menos virulento. El VIH-1 se distribuye por todo el mundo, mientras que el VIH-2 se limita a ciertas regiones de África.

▼Gracias a la creciente disponibilidad de tratamientos farmacológicos eficaces, la situación global está mejorando y el número de fallecimientos relacionados con el sida va en descenso. Pese a todo, en su informe de 2013, la Organización Mundial de la Salud estimó que casi 34 millones de personas padecían sida y que unos 1,7 millones mueren anualmente como consecuencia de esta enfermedad. La epidemia afecta fundamentalmente al África subsahariana, en donde se encuentran dos terceras partes del número total de individuos infectados, y en donde la prevalencia entre los adultos es 10 veces mayor que en Europa. Moss (2013) ha publicado una revisión sobre la patogenia (y otros muchos aspectos) del sida.

La interacción del VIH con el sistema inmunitario del huésped es compleja. Aunque principalmente participan los linfocitos T citotóxicos (LTc, linfocitos T $CD8^+$) y los linfocitos T colaboradores $CD4^+$ (linfocitos $CD4^+$), también intervienen otras células inmunitarias, como los macrófagos, las células dendríticas y los linfocitos NK. El huésped sintetiza anticuerpos frente a diversos componentes del VIH, pero es la acción de los LTc y los linfocitos CD4 la responsable inicial de evitar la diseminación del VIH.

Los **linfocitos T citotóxicos** se encargan de eliminar directamente a las células infectadas por el virus y producen y liberan citocinas antivíricas (v. fig. 52.2). El mecanismo por el que se produce la muerte es la lisis de la célula diana, aunque también puede influir la inducción de apoptosis mediante interacción del ligando de Fas (v. fig. 5.5) de los LTc con los receptores Fas en las células infectadas por virus. Los **linfocitos T CD4⁺** también tienen un importante papel como células colaboradoras y pueden tener un papel directo (p. ej., lisis de la célula diana) en el control de la replicación del VIH (Norris et al., 2004). La característica que define la infección por el VIH es la pérdida progresiva de estas células (v. fig. 52.4).

El proceso de maduración de los linfocitos T vírgenes a LTc durante la fase de inducción implica la interacción del complejo receptor de los linfocitos T con el péptido antigénico del VIH asociado con moléculas del MHC de tipo I en la superficie de las células presentadoras de antígeno (CPA; v. capítulo 6, figs. 6.3 y 6.4). La maduración también requiere de la presencia y participación de los linfocitos T CD4⁺. Se cree que ambos tipos celulares deben reconocer antígenos en la superficie de la misma CPA (v. fig. 6.3).

Los LTc que se generan son eficaces durante los estadios iniciales de la infección, pero no pueden detener la progresión de la enfermedad. Se cree que esto se debe a que se «agotan» y no son capaces de llevar a cabo su función protectora. En este proceso pueden estar implicados diferentes mecanismos (v. Jansen et al., 2004, y Barber et al., 2006 para más detalles).

▼El virión del VIH se une de forma ávida a las proteínas de la superficie de la célula huésped para conseguir acceder a ella. Las dianas principales son CD4 (una glucoproteína de un grupo determinado de linfocitos T colaboradores) y CCR5 (un correceptor de determinadas quimiocinas, incluida la proteína quimioatrayente 1 de los monocitos y RANTES, v. cap. 6). Los linfocitos T CD4⁺ orquestan en condiciones normales la respuesta inmunitaria frente a los virus, pero si estos consiguen entrar en las células y emplearlas como fábricas de viriones, el VIH prácticamente consigue evitar por completo este aspecto de la respuesta inmunitaria. La figura 52.3 muestra un virión del VIH que infecta un linfocito T CD4⁺. Estas células activadas infectadas en el tejido linfoide son una fuente esencial de producción de VIH en enfermos infectados por este virus; otra fuente son los macrófagos infectados.

En cuanto al CCR5, existen pruebas de individuos expuestos que evitan de alguna forma la infección, lo que sugiere que esta proteína de superficie tiene un papel central en la patogenia del VIH. Los compuestos que inhiben la entrada del VIH en las células bloqueando CCR5 ya se están comercializados.

Cuando se interrumpe la vigilancia inmunitaria, surgen otras cepas del VIH que reconocen otras moléculas de superficie de la célula huésped, como el CD4 y el CXCR4. Una glucoproteína de superficie, la gp120, en la envoltura del VIH se liga al CD4 y también al correceptor de quimiocinas de los linfocitos T, CXCR4. Otra glucoproteína vírica, la gp41, produce posteriormente la fusión de la envoltura vírica con la membrana plasmática celular (v. fig. 52.3).

Una vez que ha penetrado en la célula, el VIH se integra en el ADN del huésped (en forma de provirus) sometiéndose a transcripción y generando nuevos viriones cuando la célula se activa (v. fig. 52.3). En un individuo no tratado, el número de nuevas partículas producidas puede ser del orden de 10^{10} al día. El VIH intracelular se mantiene muchas veces silente (latente) durante un período de tiempo prolongado.

La replicación vírica está sujeta a muchos errores. Diariamente se producen múltiples mutaciones en cada tramo del genoma del VIH, de modo que el virus escapa pronto de los linfocitos T citotóxicos que lo reconocieron inicialmente. Aunque aparecen otros linfocitos citotóxicos que reconocen las proteínas víricas mutadas, nuevas mutaciones, a su vez, permiten evitar a estos LTc. Se ha propuesto que oleadas sucesivas de LTc actúan frente a nuevos mutantes cuando surgen, disminuyendo de manera gradual el repertorio inmunitario de los linfocitos T, que ya está muy reducido por la pérdida de linfocitos T colaboradores CD4⁺, hasta que finalmente fracasa la respuesta inmunitaria.

Existe una considerable variación en la progresión de la enfermedad, pero la evolución clínica habitual de una infección por el VIH no tratada se muestra en la figura 52.4. Habitualmente se observa una enfermedad seudogripal aguda inicial que se asocia a un aumento del número de partículas víricas en la sangre, a su diseminación generalizada hacia los tejidos y a la siembra de las partículas de virión en el tejido linfático. En pocas semanas se reduce la *viremia* por la acción de los LTc, como se ha comentado antes.

A la enfermedad aguda le sigue un período asintomático, durante el cual se produce una reducción de la viremia acompañada de una replicación silente del virus en los ganglios linfáticos, asociada a una lesión de la arquitectura del ganglio y a una pérdida de linfocitos CD4⁺ y células dendríticas. La latencia clínica (mediana de duración, 10 años) acaba cuando la respuesta inmunitaria finalmente fracasa y aparecen los síntomas y signos de sida: infecciones oportunistas (p. ej., neumonía por *Pneumocystis* o tuberculosis), enfermedad neurológica (confusión, parálisis, demencia), mielodepresión y cáncer. Las infecciones gastrointestinales crónicas contribuyen a la llamativa pérdida de peso. También pueden surgir lesiones cardiovasculares y renales. En un paciente no tratado, la muerte suele sobrevenir en un plazo de 2 años. La aparición de regímenes farmacológicos eficaces ha mejorado mucho el pronóstico en los países que los pueden utilizar y la enfermedad tratada es compatible hoy en día con una esperanza de vida normal.

Existen pruebas de que los factores genéticos juegan un importante papel en la determinación de la vulnerabilidad (o la resistencia) frente al VIH (v. Flores-Villanueva et al., 2003).

FÁRMACOS ANTIVÍRICOS

Dado que los virus comparten muchos de los procesos metabólicos de la célula huésped, es difícil encontrar fármacos que sean selectivos para el patógeno. Sin embargo, algunas enzimas específicas del virus son posibles dianas para los fármacos. La mayoría de los fármacos antivíricos de que se dispone actualmente son eficaces solamente cuando el virus se está replicando. Dado que las fases iniciales de la infección suelen ser asintomáticas, el tratamiento se suele retrasar hasta que la infección está bien establecida. Como sucede a menudo en las enfermedades infecciosas, un gramo de prevención vale tanto como un kilogramo de tratamientos curativos.

En la actualidad se dispone de muchos fármacos antivíricos, que se pueden clasificar según sus mecanismos de acción y sus efectos adversos. En la tabla 52.2 se muestra una clasificación de este tipo de los fármacos antivíricos más comunes, así como algunas de las enfermedades que se pueden tratar con ellos y sus efectos adversos más frecuentes.

INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA

La mayoría son *análogos de los nucleósidos,* cuyo representante característico es la **zidovudina;** todos ellos son fosforilados por enzimas de la célula huésped para formar el derivado 5′-trifosfato. En la replicación retrovírica esta porción de la molécula compite con los sustratos trifosfato equivalentes de la célula huésped por la transcriptasa inversa vírica (ADN polimerasa dependiente del ARN vírico) implicada en la síntesis de ADN provírico. Al final, la incorporación del derivado 5′-trifosfato a la cadena de ADN vírico en crecimiento supone la interrupción de la cadena. La α-ADN polimerasa de los mamíferos resulta relativamente resistente a este efecto. La γ-ADN polimerasa de las mitocondrias del huésped es más sensible a estos compuestos, y esta puede ser la base de algunos efectos secundarios. La principal utilidad de estos fármacos es el tratamiento de la infección por VIH, pero algunos se utilizan en el tratamiento de las infecciones por otros virus contra los que también son

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

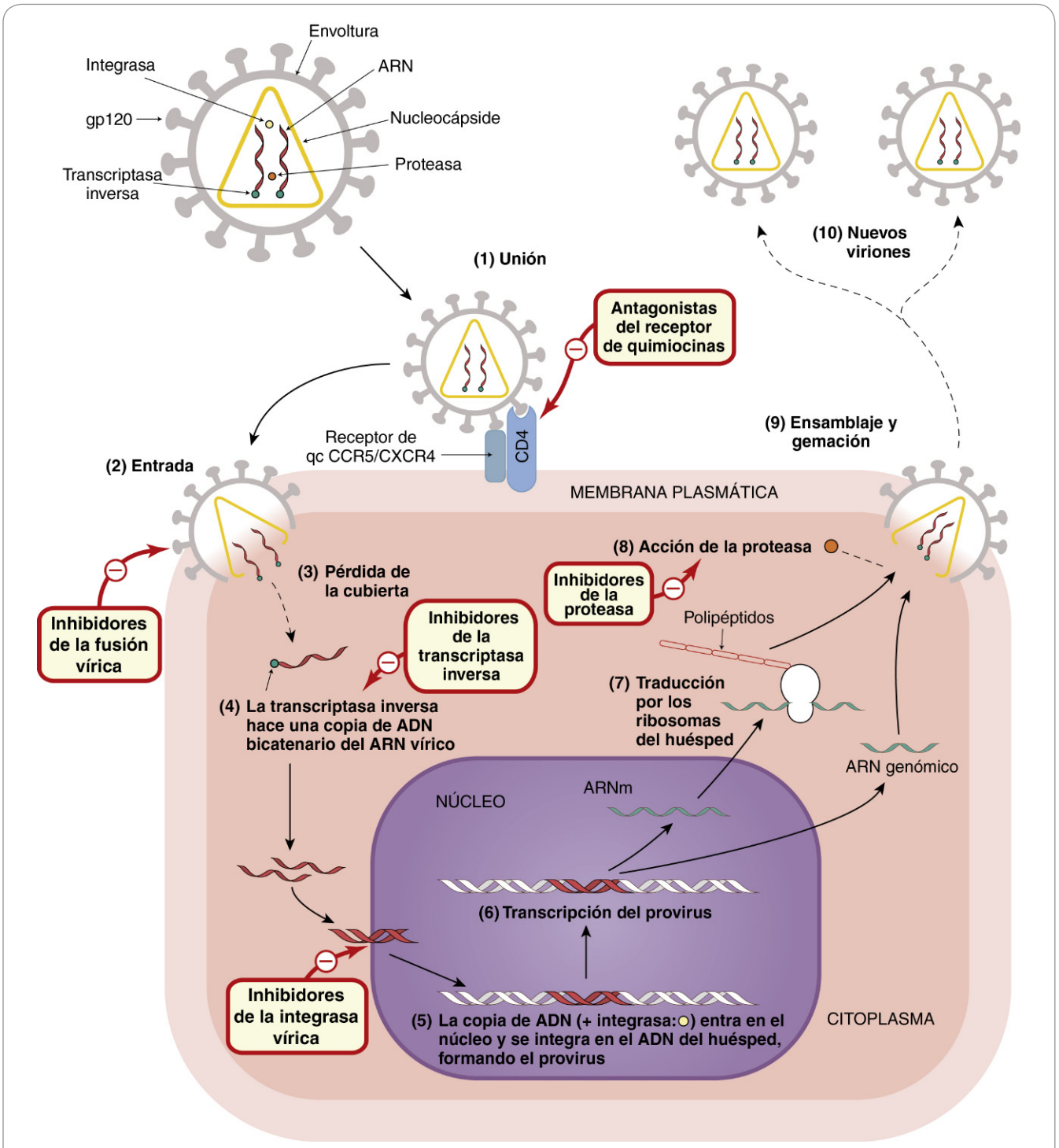


Fig. 52.3 **Diagrama esquemático de la infección de un linfocito T CD4⁺ por un virión del VIH con los lugares de acción de las dos principales clases de fármacos anti-VIH.** Se muestran los 10 pasos desde la unión a la célula hasta la liberación de nuevos viriones. El virus utiliza el correceptor CD4 y los receptores de quimiocinas (qc) CCR5/CXCR4 como sitios de unión para facilitar la entrada a la célula, donde finalmente se incorpora al ADN del huésped (pasos 1-5). Cuando se activa el linfocito T, el factor de transcripción NFκB inicia la transcripción del ADN de la célula huésped y el del provirus (paso 6). La acción de la proteasa vírica supone la escisión de los polipéptidos víricos nacientes (pasos 7 y 8) en proteínas estructurales y enzimas (integrasa, transcriptasa inversa, proteasa) para el nuevo virión. Los nuevos viriones se ensamblan y salen de la célula, iniciando otra ronda de infección (pasos 9 y 10). Se muestran los lugares de acción de los fármacos que se utilizan en la actualidad frente al VIH.

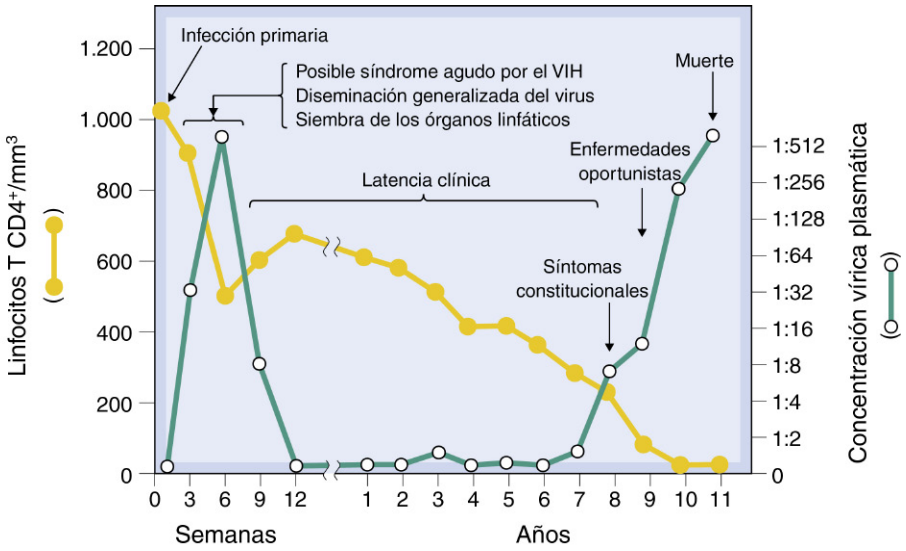


Fig. 52.4 **Representación esquemática de la evolución de la infección por el VIH.** El recuento de linfocitos T CD4⁺ con frecuencia se presenta como células/mm³. *(Adaptado de Pantaleo et al. 1993.)*

activos (p. ej., hepatitis B, que, aunque no es un retrovirus, se replica mediante una transcriptasa inversa).

Zidovudina

La **zidovudina** (o **acidotimidina,** AZT) fue el primer fármaco introducido en el tratamiento de la infección por VIH y aún mantiene una importante función en este contexto. Prolonga la vida en los sujetos infectados por el VIH y reduce la demencia asociada. Administrada durante el embarazo y el parto, y posteriormente al recién nacido, puede reducir la transmisión de madre a hijo en más del 20%. Se administra por vía oral 2-3 veces al día, pero también se puede aplicar en infusión intravenosa. Su semivida plasmática es de 1 h, pero la semivida intracelular del trifosfato activo es de 3 h. La concentración en el líquido cefalorraquídeo (LCR) es el 65% de la concentración plasmática. La mayor parte del fármaco se metaboliza a glucurónido inactivo en el hígado y solo el 20% de la forma activa se excreta en la orina.

Debido a la rápida mutación, el virus es una diana en constante movimiento, y desarrolla resistencia con la utilización a largo plazo de zidovudina, sobre todo en la enfermedad en estado terminal. Además, se pueden transferir cepas resistentes entre sujetos. Otros factores que explican la pérdida de eficacia del fármaco son una menor activación de la zidovudina a la forma trifosfato y un aumento de la carga vírica debido al fracaso de los mecanismos inmunitarios del huésped.

Entre sus *efectos adversos* cabe citar alteraciones digestivas (p. ej., náuseas, vómitos, dolor abdominal), trastornos hemáticos (en ocasiones anemia o neutropenia) y efectos sobre el sistema nervioso central (SNC; p. ej., insomnio, mareo, cefalea), así como riesgo de acidosis láctica en ciertos pacientes. Tales efectos son compartidos en mayor o menor medida por todo este grupo de fármacos.

Otros fármacos antivíricos de este grupo que han sido autorizados son el **abacavir,** el **adefovir dipivoxil,** la **didanosina,** la **emtricitabina,** el **entecavir,** la **lamivudina,** la **estavudina,** la **telbivudina** y el **tenofovir.**

INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA NO NUCLEOSÍDICOS

Los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos son compuestos de estructura química variada que se unen a la transcriptasa inversa cerca del sitio catalítico y la inactivan. La mayoría de los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos son también inductores, sustratos o inhibidores en grados variables de las enzimas del citocromo P450 hepático (capítulo 9). En la actualidad se dispone de los fármacos **efavirenz** y **nevirapina,** así como de los compuestos relacionados **etravirina** y **rilpivirina.**

El efavirenz se administra por vía oral una sola vez al día, gracias a su prolongada semivida plasmática (~50 h). Se une en un 99% a la albúmina plasmática y su concentración en el LCR es ~1% de la plasmática. A pesar de ello, entre sus principales efectos adversos se cuentan el insomnio, las pesadillas y, en ocasiones, síntomas psicóticos. Es teratogénico.

La **nevirapina** tiene una buena biodisponibilidad oral y penetra en el LCR. Se metaboliza en el hígado y el metabolito se excreta por la orina. La nevirapina puede prevenir la transmisión del VIH de madre a hijo.

Los *efectos adversos* comunes a estos dos fármacos son el exantema (frecuente) y otros efectos de diferente naturaleza (v. tabla 52.2).

INHIBIDORES DE LA PROTEASA

En el VIH y en muchas otras infecciones víricas, el ARNm que se transcribe desde el provirus se traduce en dos *poliproteínas* bioquímicamente inertes. Posteriormente, una proteasa específica del virus convierte las poliproteínas en varias proteínas estructurales y funcionales por escisión en las posiciones adecuadas (v. fig. 52.3). Puesto que esta proteasa no aparece en el huésped, es una buena diana para la intervención quimioterápica. Los inhibidores de la proteasa específica del VIH se unen al sitio en que se realiza la escisión, y su utilización, junto con inhibidores de la transcriptasa inversa, ha transformado el tratamiento del sida. Los ejemplos actuales de inhibidores de la proteasa se recogen en la tabla 52.2.

El **ritonavir,** un ejemplo característico de este tipo de fármacos, se une a las proteasas del VIH-1 o VIH-2, inactivándolas. A menudo se administra en combinación con otros inhibidores de las proteasas (p. ej., **lopinavir**), ya que se potencian sus acciones. El ritonavir se administra por vía oral, generalmente dos veces al día. Su uso se suele iniciar con dosis bajas, que se aumentan progresivamente hasta alcanzar una dosis máxima en pocos días.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 52.2 Fármacos antivíricos

Tipo	Fármaco	Indicación terapéutica habitual	Principales efectos adversos
Inhibidores de la transcriptasa inversa nucleosídicos	Abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir, zidovudina	Sobre todo VIH, generalmente en combinación con otros retrovíricos	Múltiples efectos, entre ellos trastornos digestivos, efectos sobre el SNC y afines, efectos musculoesqueléticos y dermatológicos, trastornos hemáticos y efectos metabólicos, como pancreatitis, lesión hepática, acidosis láctica y lipodistrofia
	Adefovir, entecavir, lamivudina, telbivudina, tenofovir	Hepatitis B	
Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos	Efavirenz, etravirina, nevirapina, rilpivirina	Sobre todo VIH, generalmente en combinación con otros retrovíricos	Múltiples efectos, entre ellos alteraciones dermatológicas, trastornos digestivos, efectos sobre el SNC y afines, efectos musculoesqueléticos y hemáticos, trastornos hemáticos y efectos metabólicos, como pancreatitis, lesión hepática y lipodistrofia
Inhibidores de la proteasa	Atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir	Sobre todo VIH, generalmente en combinación con otros retrovíricos	Múltiples efectos, entre ellos trastornos digestivos, efectos sobre el SNC y afines, efectos musculoesqueléticos y dermatológicos, trastornos hemáticos y efectos metabólicos, como pancreatitis, lesión hepática y lipodistrofia
	Boceprevir, telaprevir	Hepatitis C	
Inhibidores de la ADN polimerasa vírica	Cidofovir, foscarnet, ganciclovir, valganciclovir	Citomegalovirus	Nefrotoxicidad, trastornos hemáticos, problemas oculares
	Aciclovir, famciclovir, idoxuridina, penciclovir, valaciclovir	Herpes	Principalmente trastornos digestivos y dermatológicos
Inhibidores de la fusión del VIH con las células huésped	Enfuvirtida	VIH, generalmente en combinación con otros retrovíricos	Efectos sobre el SNC, digestivos y dermatológicos
Inhibidores del desmantelamiento de la cubierta vírica y de la neuraminidasa	Amantadina	Gripe A	Trastornos digestivos, efectos sobre el SNC
	Oseltamivir	Gripe A y B	Trastornos digestivos, cefalea
	Zanamivir		Broncoespasmo (infrecuente)
Inhibidor de la integrasa	Raltegravir	VIH (resistente a otros tratamientos)	Principalmente trastornos digestivos y metabólicos
Antagonista de los receptores de quimiocinas (CCR5)	Maraviroc	VIH (dependiente de CCR5)	Principalmente trastornos digestivos y metabólicos
Biofármacos e inmunomoduladores	Interferón α, interferón α pegilado	Hepatitis B y C	Síntomas gripales, anorexia y fatiga
	Ribavirina, palivizumab	Virus sincitial respiratorio	Fiebre, algunos trastornos digestivos
	Inosina pranobex	Herpes	Hiperuricemia, efectos digestivos

SNC, sistema nervioso central.

La semivida plasmática del ritonavir es de 3-5 h, aunque su absorción oral puede verse diferida en presencia de alimento. El fármaco es excretado principalmente (>80%) por las heces y, de modo minoritario (10%) por la orina. Aproximadamente un tercio del total de fármaco excretado lo hace en la forma de su principal metabolito.

Entre los *efectos adversos* compartidos por los fármacos de este grupo cabe reseñar alteraciones digestivas (p. ej., náuseas, vómitos, dolor abdominal), trastornos hemáticos (en ocasiones anemia o neutropenia) y efectos sobre el SNC (p. ej., insomnio, mareo, cefalea), así como riesgo de hiperglucemia.

Las *interacciones farmacológicas* son numerosas, importantes desde un punto de vista clínico e impredecibles. Al igual que en el caso de otros fármacos antirretrovíricos, antes de prescribir cualquier otro fármaco a un paciente tratado con ellos es esencial comprobar cuáles pueden ser las posibles interacciones.

INHIBIDORES DE LA ADN POLIMERASA

Aciclovir

El desarrollo del **aciclovir** constituye el hito con el que comienza la era del tratamiento antivírico selectivo y eficaz. Prototipo de

esta clase de fármacos, se trata de un derivado de la guanosina que es transformado en monofosfato por la timidina cinasa vírica, que lleva a cabo esta fosforilación con una eficacia muy superior a la de la enzima de la célula huésped; por ello, solo se activa en las células infectadas. Las cinasas de la célula huésped convierten posteriormente el monofosfato en trifosfato, la forma activa que inhibe la ADN polimerasa vírica, finalizando así la cadena de nucleótidos. Es 30 veces más potente frente a la enzima del virus herpes que frente a la del huésped. El trifosfato de aciclovir se inactiva en el interior de las células huésped, probablemente por fosfatasas celulares. Se ha descrito una resistencia por cambios en los genes víricos que codifican la timidina cinasa o la ADN polimerasa y un virus herpes simple resistente al aciclovir ha sido causa de neumonía, encefalitis e infecciones mucocutáneas en pacientes inmunodeprimidos.

El aciclovir se puede administrar por vía oral, intravenosa o tópica. Cuando se administra por vía oral, solo se absorbe el 20% de la dosis. El fármaco se distribuye ampliamente y alcanza concentraciones eficaces en el LCR. Se excreta por los riñones, fundamentalmente por filtración glomerular y, en parte, por secreción tubular.

Los *efectos adversos* son mínimos. Puede aparecer una inflamación local durante la inyección intravenosa si hay extravasación de la solución. Se ha descrito una alteración de la función renal cuando se administra aciclovir por vía intravenosa pero la infusión lenta reduce este riesgo. Pueden aparecer náuseas y cefalea y, raras veces, encefalopatía.

En la actualidad se conocen muchos fármacos con efectos parecidos a los del aciclovir (v. listado en la tabla 52.2). El **foscarnet** da lugar a los mismos resultados mediante un mecanismo de acción ligeramente diferente.

Aplicaciones clínicas de los fármacos para el tratamiento de las infecciones por los virus del herpes (p. ej., aciclovir, famciclovir, valaciclovir)



- Tratamiento de las infecciones por *varicela-zóster* (varicela, culebrilla):
  - Por vía oral en pacientes inmunocompetentes.
  - Por vía intravenosa en pacientes inmunodeprimidos.
- Tratamiento de las infecciones por *herpes simple* (herpes *genital*, herpes *mucocutáneo* y *encefalitis* herpética).
- Aplicación profiláctica:
  - En pacientes que van a ser tratados con inmunodepresores o con radioterapia y que tienen riesgo de infección por virus herpes debido a una reactivación de un virus latente.
  - En sujetos con recurrencias frecuentes de una infección genital por virus herpes simple.

INHIBIDORES DE NEURAMINIDASA E INHIBIDORES DEL DESMANTELAMIENTO DE LA CUBIERTA VÍRICA

La neuraminidasa vírica es una de las tres proteínas transmembrana codificadas por el genoma del virus de la gripe. La infección por estos virus ARN comienza con la unión de la hemaglutinina vírica a los residuos de ácido neuramínico (siálico) de las células huésped. Después se produce la entrada de la partícula vírica en la célula mediante endocitosis. El endosoma se acidifica mediante la entrada de H^+ a través de otra proteína vírica, el *canal iónico M2*. Esto facilita el desmantelamiento de la estructura vírica y permite la entrada del ARN en el núcleo de la célula huésped, lo que pone en marcha una ronda de replicación vírica. Los viriones recién replicados se escapan de la célula huésped mediante gemación de la membrana celular. La neuraminidasa vírica estimula este mecanismo, cortando los enlaces que unen la cubierta de partículas con el ácido siálico del huésped.

El **zanamivir** y el **oseltamivir** son inhibidores de la neuraminidasa activos frente a los virus de la gripe A y B y están autorizados para su uso en fases precoces de la infección o cuando no se puede utilizar la vacuna. El zanamivir se comercializa como polvo para inhalar y el oseltamivir en forma oral. Aunque los gobiernos suelen hacer acopio de oseltamivir ante la previsión de epidemias de gripe (p. ej., la gripe «porcina» –H1N1–), los ensayos clínicos indican que este fármaco reduce en muy poca medida la gravedad de los síntomas de la enfermedad.

Los *efectos adversos* incluyen en ambos casos síntomas digestivos (náuseas, vómitos, dispepsia y diarrea), que son menos graves y frecuentes en los compuestos inhalados.

La **amantadina,**[2] un fármaco bastante antiguo (1966) y que no se suele recomendar en la actualidad, bloquea de forma eficaz los canales iónicos M2 víricos, por lo que inhibe el desmantelamiento. Es activa frente al virus de la gripe A (un virus ARN), pero carece de acción contra el virus de la gripe B. Administrada por vía oral, la amantadina se absorbe bien, alcanza concentraciones elevadas en las secreciones (p. ej., saliva) y se excreta en su mayor parte sin modificaciones por el riñón. Se puede administrar en aerosol.

Los *efectos adversos* son relativamente infrecuentes, aparecen en el 5-10% de los pacientes y no son graves. Los más frecuentes consisten en mareo, insomnio y habla farfullante.

FÁRMACOS QUE ACTÚAN A TRAVÉS DE OTROS MECANISMOS

La **enfuvirtida** inhibe la fusión del VIH con las células huésped. El fármaco suele administrarse por inyección subcutánea, en combinación con otros, para tratar la infección por VIH cuando la resistencia se convierte en un problema, o bien cuando el paciente no tolera otros fármacos antirretrovíricos.

Entre los *efectos adversos* se cuentan síntomas similares a los de la gripe, efectos centrales como cefalea, mareo, alteraciones del estado de ánimo, trastornos digestivos y, en ocasiones, reacciones de hipersensibilidad.

El **raltegravir** actúa inhibiendo la ADN integrasa del VIH, la enzima que empalma el ADN vírico en el genoma del huésped cuando se forma el provirus. Se emplea en el tratamiento del VIH como parte de un régimen combinado y, generalmente, se reserva para casos resistentes a otros fármacos antirretrovíricos.

MARAVIROC

Los receptores de quimiocinas de la superficie celular CCR5 y CXCR4 han sido utilizados por algunas cepas del VIH para penetrar en las células. En los pacientes con cepas «R5» se puede utilizar el **maraviroc,** un antagonista de los receptores de quimiocinas asociado a antirretrovíricos más convencionales. El maraviroc, un novedoso concepto en el tratamiento de la infección por VIH (v. Dhami et al., 2009), es el único fármaco de esta clase del que se dispone actualmente. Su utilización, asociado a otros antirretrovíricos, está restringida por el momento a pacientes infectados por cepas con tropismo por los receptores CCR5 y tratados previamente con otros agentes antirretrovíricos.

[2]También se emplea por su efecto ligeramente beneficioso en la enfermedad de Parkinson (v. capítulo 40).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIOFÁRMACOS ANTIVÍRICOS

Entre los biofármacos que se han utilizado en la lucha contra las infecciones víricas se cuentan las preparaciones a base de inmunoglobulinas, los interferones (IFN) y los anticuerpos monoclonales.

Inmunoglobulinas

La combinación de inmunoglobulinas contiene anticuerpos frente a varios virus que están presentes en la población. Los anticuerpos se dirigen frente a la envoltura del virus y pueden «neutralizar» varios virus e impedir su unión a las células huésped. Si se utilizan antes de la aparición de síntomas y signos, pueden atenuar o prevenir el sarampión, la hepatitis infecciosa, la rubéola, la rabia o la poliomielitis. La globulina *hiperinmune,* específica frente a virus concretos, se utiliza frente a la hepatitis B, la varicela-zóster y la rabia.

Palivizumab

El **palivizumab** tiene un mecanismo de acción relacionado con las inmunoglobulinas. Es un anticuerpo monoclonal (v. capítulos 18 y 59) dirigido frente a una glucoproteína de la superficie del virus sincitial respiratorio. Se administra de forma preventiva, mediante inyección intramuscular y bajo la supervisión de especialistas a niños con alto riesgo de contraer la infección por este organismo.

Interferones

Los interferones son una familia de proteínas inducibles sintetizadas por las células de mamíferos y que ahora se producen mediante tecnología de ADN recombinante. Hay al menos tres tipos, α, β y γ, y constituyen una familia de hormonas que participan en el crecimiento celular y la regulación y modulación de las reacciones inmunitarias. El INF-γ, denominado *interferón inmunitario,* es sintetizado fundamentalmente por los linfocitos T como parte de una respuesta inmunitaria frente a antígenos víricos y no víricos; estos últimos incluyen bacterias y sus productos, rickettsias, protozoos, polisacáridos fúngicos y diversos compuestos químicos poliméricos y otras citocinas. El IFN-α y el IFN-β se producen por los linfocitos B y T, macrófagos y fibroblastos, en respuesta a la presencia de virus y citocinas. Las acciones generales de los IFN se describen brevemente en el capítulo 18.

Los IFN se unen a receptores específicos de gangliósidos en las membranas de las células huésped. Inducen, en los ribosomas de las células del huésped, la producción de enzimas que inhiben la traducción del ARNm vírico en proteínas víricas y, de esta manera, interrumpen la reproducción de los virus. Tienen un amplio espectro de acción e inhiben la replicación de la mayoría de los virus *in vitro*. Por vía intravenosa, los IFN tienen una semivida de 2-4 h. No atraviesan la barrera hematoencefálica.

El **IFN-α-2a** se utiliza para tratar las infecciones por hepatitis B y el sarcoma de Kaposi relacionado con el sida; el **IFN-α-2b** se utiliza en la hepatitis C (una infección vírica crónica que puede evolucionar de forma insidiosa en individuos aparentemente sanos, conduciendo a enfermedad hepática terminal o a cáncer hepático). Hay informes de que los IFN pueden prevenir la reactivación del herpes simple después de la sección del nervio trigémino en animales y pueden impedir la diseminación de herpes zóster en pacientes con cáncer. Los preparados de IFN conjugados con polietilenglicol (IFN pegilados) tienen una semivida en la circulación más prolongada.

Los *efectos adversos* son frecuentes y se parecen a los síntomas de la gripe (que se deben a la liberación de citocinas) comprenden fiebre, lasitud, cefalea y mialgias. Las inyecciones repetidas producen malestar crónico. También pueden surgir mielodepresión, erupciones, alopecia y trastornos de la función cardiovascular, tiroidea y hepática.

OTROS FÁRMACOS

Los inmunomodulares son fármacos que actúan moderando la respuesta inmunitaria frente a los virus o utilizando un mecanismo inmunitario para atacar a un virus u otro germen. La **inosina pranobex** puede interferir con la síntesis de ácidos nucleicos víricos, pero también ejerce acciones de potenciación inmunitaria en el huésped. En ocasiones se emplea en el tratamiento de las infecciones herpéticas en las mucosas o la piel.

La **ribavirina (trivabirina)** es un nucleósido sintético similar a la guanosina desde el punto de vista estructural. Se cree que actúa alterando los nucleótidos del virus o interfiriendo en la síntesis del ARNm vírico. Aunque inhibe un amplio espectro de virus ADN y ARN, entre ellos muchos de los que afectan a las vías respiratorias bajas, se utiliza principalmente en forma de aerosol o en comprimidos para tratar la infección por el *virus sincitial respiratorio* (un paramixovirus ARN). También se ha mostrado eficaz en el tratamiento de la hepatitis C y de la fiebre de Lassa, una infección por *arenavirus* de extrema gravedad. Se ha demostrado que, cuando se administra precozmente a individuos con esta última enfermedad, reduce unas ocho veces las tasas de mortalidad (que suelen ser de alrededor del 76%).

Fármacos antivíricos

La mayor parte de los fármacos antivíricos se clasifican en los siguientes grupos:

- *Análogos de los nucleósidos* que inhiben la transcriptasa inversa vírica, impidiendo la replicación (p. ej., **lamivudina, zidovudina**).
- *Análogos no nucleosídicos* que tienen el mismo efecto (p. ej., **efavirenz**).
- *Inhibidores de las proteasas* que impiden el procesamiento de las proteínas víricas (p. ej., **saquinavir, indinavir**).
- *Inhibidores de la ADN polimerasa vírica* que impiden la replicación (p. ej., **aciclovir, famciclovir**).
- *Inhibidores del desmantelamiento de la cápsula vírica* (p. ej., **amantadina**).
- *Inhibidores de neuraminidasa* que impiden que el virus escape de las células infectadas (p. ej., **oseltamivir**).
- *Inhibidores de la integrasa del VIH* que evitan la incorporación del ADN vírico al genoma huésped **(raltegravir).**
- Los *inhibidores de la entrada del virus* bloquean el uso de los receptores de superficie de la célula huésped empleados como vía de acceso por los virus **(maraviroc).**
- *Inmunomoduladores* que estimulan las defensas del huésped (p. ej., interferones e **inosina pranobex**).
- *Inmunoglobulinas y compuestos relacionados* que contienen anticuerpos neutralizantes frente a diversos virus.

TRATAMIENTO COMBINADO DEL VIH

En el tratamiento del VIH se utilizan dos clases fundamentales de antivíricos: los inhibidores de la transcriptasa inversa y los inhibidores de las proteasas. Dado que sus mecanismos de acción son distintos (v. fig. 52.3), pueden combinarse de forma útil, y esta técnica ha mejorado de forma espectacular el pronóstico de la enfermedad. Este tratamiento combinado se denomina tratamiento

antirretrovírico de **g**ran **a**ctividad (TARGA). Una combinación típica TARGA de 3-4 fármacos incluiría dos inhibidores de la transcriptasa inversa de tipo nucleósido con un inhibidor no nucleósido de esta enzima o uno o dos inhibidores de las proteasas.

El protocolo TARGA permite inhibir la replicación del VIH y se consigue reducir la presencia en el plasma de ARN del VIH a concentraciones indetectables, prolongando mucho la supervivencia de los enfermos. Sin embargo, se trata de un régimen complejo y con muchos efectos adversos. El cumplimiento es difícil y el tratamiento dura toda la vida. No se consigue la erradicación del virus, que sigue latente dentro del genoma de los linfocitos T de memoria del huésped, preparado para reactivarse en cuanto se interrumpe el tratamiento.

Pueden aparecer interacciones no deseadas entre los fármacos de las combinaciones TARGA y pueden existir diferencias interindividuales en la absorción. El uso de estos fármacos conlleva complicaciones metabólicas y cardiovasculares, lo que constituye un problema para los pacientes que requieren tratamiento durante toda su vida (v. Hester, 2012). Algunos fármacos penetran mal en el encéfalo y esto podría permitir la proliferación local del virus. Hasta este momento no se han descrito resistencias cruzadas entre estos tres grupos de compuestos, pero se debe recordar que el virus tiene una elevada frecuencia de mutaciones, por lo que podrían aparecer problemas futuros de resistencia. El virus del sida no ha sido vencido todavía. Incluso cuando se consigue un cumplimiento completo, cosa que resulta difícil debido a la complejidad del régimen terapéutico y a los efectos secundarios, el virus solamente puede mantenerse bajo control; no se consigue su eliminación.

La elección de los fármacos para tratar a mujeres gestantes o lactantes resulta difícil. El principal objetivo es evitar las lesiones fetales y prevenir la transmisión de la enfermedad al neonato. En estos casos se emplea con frecuencia un tratamiento aislado con zidovudina. Otro aspecto de especial interés es la profilaxis en personas que han sufrido una exposición accidental al virus. Se han desarrollado protocolos específicos para estas situaciones, que quedan fuera de los objetivos de este capítulo.

Otros fármacos como la enfuvirtida, el maraviroc y el raltegravir, se emplean en regímenes terapéuticos combinados y rara vez se aplican en monoterapia.

Fármacos para la infección por el VIH

- Inhibidores de la transcriptasa inversa (ITI):
  - Los *ITI nucleosídicos* son fosforilados por las enzimas de la célula huésped para dar lugar a la forma 5'-trifosfato, que compite con los trifosfatos equivalentes de la célula huésped, que son sustratos esenciales para la formación de ADN provírico por la transcriptasa inversa vírica (algunos ejemplos son la **zidovudina** y el **abacavir**); se utilizan combinados con inhibidores de las proteasas.
  - Los *ITI no nucleosídicos* son compuestos de estructura química variada que se unen a la transcriptasa inversa cerca del sitio catalítico y la desnaturalizan. Un ejemplo es la **nevirapina.**
- Los inhibidores de la proteasa inhiben la escisión de la proteína vírica naciente en proteínas funcionales y estructurales. Se utilizan junto con los inhibidores de la transcriptasa inversa. Un ejemplo es el **saquinavir.**
- En la infección por el VIH es esencial el tratamiento combinado; este suele corresponder a dos ITI de tipo nucleósido combinados con un ITI no nucleósido o uno o dos inhibidores de la proteasa. Otros fármacos como el inhibidor de la integrasa del VIH **raltegravir,** el antagonista de los receptores de quimiocinas **maraviroc** y el inhibidor de la fusión del VIH **enfuvirtida,** también se utilizan en regímenes terapéuticos combinados.

Tratamiento del VIH/sida

Ha surgido un consenso sobre la utilización de tratamiento antirretrovírico en el sida, que se basa en los siguientes principios:

- Monitorizar la carga vírica plasmática y el recuento de linfocitos $CD4^+$.
- Comenzar el tratamiento antes de que la inmunodeficiencia se haga evidente.
- Tener como objetivo reducir la concentración vírica plasmática tanto como sea posible y durante el máximo tiempo posible.
- Utilizar combinaciones de al menos tres fármacos (p. ej., dos inhibidores de la transcriptasa inversa y un inhibidor de la proteasa).
- Cambiar a un nuevo régimen si aumenta la concentración vírica plasmática.

POSIBLES AVANCES EN EL TRATAMIENTO ANTIVÍRICO

Al comienzo de los años noventa solo se disponía de cinco fármacos para tratar las infecciones víricas; 20 años después esta cifra se ha multiplicado por 10. Nuestros conocimientos acerca de la biología de los virus patógenos y de sus efectos sobre las células huésped han aumentado espectacularmente (v. Stevenson, 2012). Las nuevas estrategias, si se llevan a cabo de manera enérgica, tienen la posibilidad de atacar a los virus que causan la mayoría de las enfermedades víricas (v. de Clercq, 2002). Uno de tales ejemplos ha sido la reciente introducción de fármacos que evitan que el CCR5 sirva como portal de entrada del VIH. Actualmente, se están desarrollando inhibidores del CXCR4 para conseguir efectos similares, además de otros abordajes destinados a atacar esta función del CCR5 (revisados por Dhami et al., 2009).

De todas formas, el arma definitiva en la lucha frente al VIH sería la vacunación. Las vacunas han resultado extraordinariamente eficaces en el pasado frente a enfermedades como la poliomielitis, la viruela y, más recientemente, la gripe (de ambos tipos) y la hepatitis B. Desgraciadamente, y pese a algunos resultados esperanzadores en modelos animales (e incluso un ligerísimo éxito en un ensayo clínico con seres humanos), parece que pasará aún mucho tiempo hasta que dispongamos de una vacuna frente al VIH –y, desafortunadamente, frente a otros muchos virus– (Girard et al., 2011). Parte del problema es la *deriva antigénica,* el proceso mediante el cual el virus muta y presenta distintas estructuras antigénicas, de forma que reduce la probabilidad de conseguir una respuesta inmunitaria eficaz y de larga duración o de obtener una vacuna. La cuestión de la vacunación frente al VIH se ha abordado en diversas revisiones (v. Kaufman y Barouch, 2009; Rhee y Barouch, 2009; Girard et al., 2011).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA Y LECTURAS RECOMENDADAS

Infecciones víricas en general

Hanazaki, K., 2004. Antiviral therapy for chronic hepatitis B: a review. Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy 3, 63-70. (*Reviews the use of IFN and lamivudine, alone or in combination, in the treatment of this viral infection*)

Lauer, G.M., Walker, B.D., 2001. Hepatitis C virus infection. N. Engl. J. Med. 345, 41-52. (*Comprehensive review of pathogenesis, clinical characteristics, natural history and treatment of hepatitis C infection*)

Schmidt, A.C., 2004. Antiviral therapy for influenza: a clinical and economic comparative review. Drugs 64, 2031-2046. (*A useful review of influenza biology, together with a comprehensive evaluation of drug treatments, their mechanisms of action and relative economic costs*)

Whitley, R.J., Roizman, B., 2001. Herpes simplex virus infections. Lancet 357, 1513-1518. (*A concise review of the viral replication cycle and the pathogenesis and treatment of herpes simplex virus infections*)

Infecciones por el VIH

Barber, D.L., Wherry, E.J., Masopust, D., et al., 2006. Restoring function in exhausted CD8 T cells during chronic viral infection. Nature 439, 682-687. (*Deals with a potential mechanism whereby the exhaustion of T cells may be reversed*)

Jansen, C.A., Piriou, E., Bronke, C., et al., 2004. Characterisation of virus-specific CD8(+) effector T cells in the course of HIV-1 infection: longitudinal analyses in slow and rapid progressors. Clin. Immunol. 11, 299-309.

Levy, J.A., 2001. The importance of the innate immune system in controlling HIV infection and disease. Trends Immunol. 22, 312-316. (*Stresses the role of innate immunity in the response to HIV; clear exposition of the various components of the innate and adaptive immune systems, as well as the role of non-cytotoxic $CD8^+$ cell response to HIV*)

Moss, J.A., 2013. HIV/AIDS review. Radiol. Technol. 84, 247-267. (*This paper was written to update radiologists and radiographers and is therefore an excellent introduction to all matters related to HIV/AIDS. Highly recommended*)

Murphy, P.M., 2001. Viral exploitation and subversion of the immune system through chemokine mimicry. Nat. Immunol. 2, 116-122. (*Excellent description of virus-immune system interaction*)

Norris, P.J., Moffett, H.F., Brander, C., et al., 2004. Fine specificity and cross-clade reactivity of HIV type 1 Gag-specific $CD4^+$ T cells. AIDS Res. Hum. Retroviruses 20, 315-325.

Pantaleo, G., Graziosi, C., Fauci, A.S., 1993. New concepts in the immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection. N. Engl. J. Med. 328, 327-335.

Schutze, N., 2004. siRNA technology. Mol. Cell. Endocrinol. 213, 115-119. (*An article explaining the siRNA concept*)

Tortorella, D., Gewurz, B.E., Furman, M.H., et al., 2000. Viral subversion of the immune system. Annu. Rev. Immunol. 18, 861-926. (*A comprehensive and clearly written review of the various mechanisms by which viruses elude detection and destruction by the host immune system*)

Mecanismos de acción de los fármacos antivíricos

Balfour, H.H., 1999. Antiviral drugs. N. Engl. J. Med. 340, 1255-1268. (*An excellent and comprehensive review of antiviral agents other than those used for HIV therapy; describes their mechanisms of action, adverse effects and clinical use*)

de Clercq, E., 2002. Strategies in the design of antiviral drugs. Nat. Rev. Drug Discov. 1, 13-24. (*Outstanding article describing the rationale behind current and future strategies for antiviral drug development*)

Hester, E.K., 2012. HIV medications: an update and review of metabolic complications. Nutr. Clin. Pract. 27, 51-64. (*Deals with the problems encountered by many patients who may have to take HAART medication for years*)

Flexner, C., 1998. HIV-protease inhibitors. N. Engl. J. Med. 338, 1281-1292. (*Excellent and comprehensive review covering mechanisms of action, clinical and pharmacokinetic properties, potential drug resistance and possible treatment failure*)

Gubareva, L., Kaiser, L., Hayden, F.G., 2000. Influenza virus neuraminidase inhibitors. Lancet 355, 827-835. (*Admirable coverage of this topic; lucid summary and clear diagrams of the influenza virus and its replication cycle; description of the structure and the action of, and resistance to, zanamivir and oseltamivir, and the relevant pharmacokinetic aspects and clinical efficacy*)

Tratamiento combinado del VIH

Flexner, C., 2000. Dual protease inhibitor therapy in HIV-infected patients: pharmacologic rationale and clinical benefits. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 40, 649-674. (*Review emphasising interactions between individual protease inhibitors and the potential benefits and disadvantages of dual therapy*)

Richman, D.D., 2001. HIV chemotherapy. Nature 410, 995-1001. (*Outstanding article; covers pathogenesis and natural history of HIV infection and the impact on viral dynamics and immune function of antiretroviral therapy; discusses the main antiretroviral drugs, drug resistance of HIV and targets for new drugs; excellent figures and comprehensive references*)

Nuevas líneas en el tratamiento farmacológico antivírico

Barik, S., 2004. Control of nonsegmented negative-strand RNA virus replication by siRNA. Virus Res. 102, 27-35. (*Interesting article explaining how siRNA technology might be used to inhibit viral replication*)

Dhami, H., Fritz, C.E., Gankin, B., et al., 2009. The chemokine system and CCR5 antagonists: potential in HIV treatment and other novel therapies. J. Clin. Pharm. Ther. 34, 147-160. (*Excellent and easy-to-read review of this area. Helpful diagrams*)

Flores-Villanueva, P.O., Hendel, H., Caillat-Zucman, S., et al., 2003. Associations of MHC ancestral haplotypes with resistance/susceptibility to AIDS disease development. J. Immunol. 170, 1925-1929. (*A paper that deals with the hereditary component of HIV susceptibility/resistance; interesting, but complex for the non-geneticist*)

Girard, M.P., Osmanov, S., Assossou, O.M., Kieny, M.P., 2011. Human immunodeficiency virus (HIV) immunopathogenesis and vaccine development: a review. Vaccine 29, 6191-6218. (*This paper reviews the progress made towards an effective HIV vaccine and, in the light of the widespread failures encountered, the major challenges facing the field in the future*)

Kaufman, D.R., Barouch, D.H., 2009. Translational mini-review series on vaccines for HIV: T lymphocyte trafficking and vaccine-elicited mucosal immunity. Clin. Exp. Immunol. 157, 165-173. (*This paper, together with the paper by Rhee et al. below, review new research that seeks to design better HIV vaccines through an increased understanding of the innate and adaptive immune systems. They are fairly advanced but worthwhile if you are interested in the topic*)

Kilby, J.M., Eron, J.J., 2003. Novel therapies based on mechanisms of HIV-1 cell entry. N. Engl. J. Med. 348, 2228-2238. (*Excellent review on this innovative strategy*)

Kitabwalla, M., Ruprecht, R.M., 2002. RNA interference: a new weapon against HIV and beyond. N. Engl. J. Med. 347, 1364-1368. (*An article in the series 'Clinical implications of basic research'*)

Moore, J.P., Stevenson, M., 2000. New targets for inhibitors of HIV-1 replication. Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 1, 40-49. (*Excellent coverage of stages of the viral life cycle that might be susceptible to new drugs. Introduces various potentially promising chemical compounds*)

Rhee, E.G., Barouch, D.H., 2009. Translational mini-review series on vaccines for HIV: harnessing innate immunity for HIV vaccine development. Clin. Exp. Immunol. 157, 174-180. (*See review of Kaufman & Barouch above*)

Stevenson, M., 2012. Review of basic science advances in HIV. Top. Antivir. Med. 20, 26-29. (*An account of a conference on retroviruses that dealt with new therapeutic opportunities arising from basic research into HIV mechanisms. Advanced*)

Libros

Pisani, E., 2008. The Wisdom of Whores. Granta Books, London. (*An entertaining and informative account of efforts made to pioneer HIV programmes in developing countries and the many bureaucratic and other obstacles that had to be overcome. See also* www.wisdomofwhores.com/. *Highly recommended*)

Recursos útiles en Internet

<www.aidsinfo.nih.gov/>. (*The official HIV/AIDS site of the US National Institutes of Health. Authoritative and up-to-date information on every aspect of this disease and its treatment, including data on drugs and drug action as well as the results of recent clinical trials and the latest progress in developing a vaccine. Superb*)

<www.unaids.org/en/default.asp>. (*The official site of the United Nations Programme on HIV/AIDS. It focuses on the demographics of the epidemic with various resources that bring home the enormous problems in dealing with this disease. Prepare to be appalled*)

53 Antimicóticos

RESUMEN

Las infecciones micóticas (micosis) son muy frecuentes en la población. En los climas templados, como el del Reino Unido, suelen afectar a la piel (p. ej., «pie de atleta») o a las membranas mucosas (p. ej., muguet).[1] En individuos sanos, estas infecciones suelen ser de carácter leve, y se trata más de una molestia que de una verdadera amenaza. Sin embargo, en situaciones en que existen anomalías del sistema inmunitario o cuando el organismo consigue penetrar en la circulación sistémica, se pueden convertir en un grave problema. Cuando esto ocurre, la micosis puede resultar mortal. En este capítulo se revisan de forma breve las principales micosis y se comentan los fármacos utilizados en su tratamiento.

HONGOS Y MICOSIS

Los hongos son células eucariotas no móviles. A diferencia de las plantas, no pueden realizar la fotosíntesis y muchos son de naturaleza parásita o saprofita. Se han identificado miles de especies. Muchos tienen importancia económica porque son comestibles (setas), resultan útiles para la elaboración de otros productos (p. ej., levaduras en la fabricación de cerveza o para la producción de antibióticos) o porque causan daños en animales, cultivos o alimentos.

Existen unas 50 especies patógenas para el ser humano. Estos gérmenes aparecen en el entorno o pueden coexistir con las personas en forma de *comensales* sin causar riesgos evidentes para la salud. Sin embargo, desde los años setenta se ha observado un incremento progresivo de la incidencia de infecciones sistémicas secundarias graves por hongos. Uno de los factores que ha contribuido a este fenómeno ha sido el uso generalizado de antibióticos de amplio espectro, que erradican las poblaciones bacterianas no patógenas que en condiciones normales compiten con los hongos por los nutrientes. Otras causas son la diseminación del sida y el uso de fármacos inmunodepresores o quimioterápicos para el cáncer. El resultado ha sido un aumento de la prevalencia de *infecciones oportunistas,* es decir, infecciones que no suelen ocasionar enfermedad en individuos sanos. Los ancianos, los diabéticos, las gestantes y los quemados tienen especial riesgo de sufrir infecciones micóticas, como la *candidiasis*. Antiguamente, las micosis primarias eran poco frecuentes en los climas templados, pero en la actualidad son más comunes debido al incremento de los desplazamientos internacionales.

Los hongos con importancia clínica se pueden clasificar en cuatro grupos según sus características morfológicas y de otro tipo. Especial importancia taxonómica tiene la presencia de *hifas,* que son proyecciones filamentosas que se pueden entretejer para formar un *micelio* complejo, una estructura a modo de malla que da el aspecto típico a las levaduras. En general, los hongos presentan un tropismo significativo y muy específico. Los principales grupos son:

- Levaduras (p. ej., *Cryptococcus neoformans*).
- Hongos de tipo levaduriforme que producen una estructura similar al micelio (p. ej., *Candida albicans*).
- Hongos filamentosos con un micelio verdadero (p. ej., *Aspergillus fumigatus*).
- Hongos «dimórficos» que, según las limitaciones nutricionales, pueden crecer en forma de levaduras u hongos filamentosos (p. ej., *Histoplasma capsulatum*).

Otro microorganismo, *Pneumocystis carinii* (denominado también *P. jirovecii;* v. capítulo 54), presenta características tanto de los protozoos como de los hongos; es un patógeno oportunista importante en pacientes inmunodeprimidos (p. ej., los que padecen sida), pero no es sensible a los fármacos antimicóticos.

Los fármacos varían en cuanto a su eficacia sobre los diversos grupos de hongos. La tabla 53.1 recoge ejemplos de cada tipo de microorganismo y recoge algunas de las enfermedades que provocan y los fármacos más frecuentemente elegidos para combatirlos.

Las infecciones micóticas superficiales pueden clasificarse en *dermatomicosis* y *candidiasis*. Las dermatomicosis incluyen infecciones de la piel, los pelos y las uñas *(onicomicosis),* que se suelen producir por *Trychophyton, Microsporum* o *Epidermophyton*, originando diversos tipos de «tiñas». La *tiña capitis* afecta al cuero cabelludo, la *tiña cruris* a la ingle, la *tiña pedis* al pie («pie de atleta») y la *tiña corporis* a todo el cuerpo. En la candidiasis superficial, los microorganismos levaduriformes pueden infectar las mucosas oral y vaginal (muguet) o la piel. Las infecciones bacterianas secundarias pueden complicar la evolución y tratamiento de este proceso.

Las micosis sistémicas (o «diseminadas») son mucho más graves que las infecciones superficiales. La más frecuente en el Reino Unido es la candidiasis. Otras enfermedades graves consisten en meningitis y endocarditis criptococócica, aspergilosis pulmonar y mucormicosis rinocerebral. La aspergilosis pulmonar invasiva es ahora una causa importante de muerte en los receptores de trasplantes de médula ósea o enfermos con neutropenia. La colonización por *Aspergillus* de los pulmones de pacientes con asma o fibrosis quística puede producir una enfermedad, denominada *aspergilosis broncopulmonar alérgica.*

En otras partes del mundo, las micosis sistémicas son la blastomicosis, la histoplasmosis (que constituye un hallazgo bastante frecuente en forma de calcificaciones típicas visibles en radiografías de pacientes asintomáticos del Medio Oeste de EE. UU.), la coccidioidomicosis y la paracoccidioidomicosis; con frecuencia son primoinfecciones, es decir, no son secundarias a una alteración de la función inmunitaria o de los microorganismos comensales.

FÁRMACOS UTILIZADOS PARA TRATAR LAS MICOSIS

Los fármacos que se utilizan en la actualidad se pueden clasificar en dos grupos: en primer lugar, antibióticos naturales, como los *polienos* y las *equinocandinas,* y en segundo lugar fármacos sintéticos, como los *azoles* y las *pirimidinas fluoradas*.

[1]No obstante, también pueden contribuir a la «infección» de edificios y al desarrollo del denominado «síndrome del edificio enfermo».

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Tabla 53-1 Algunas micosis con importancia clínica y su tratamiento de primera elección más habitual

Microorganismos responsables		Principales enfermedades	Tratamientos farmacológicos habituales
Levaduras	*Cryptococcus neoformans*	Meningitis	Anfotericina, flucitosina, fluconazol
Hongos levaduriformes	*Candida albicans*	Muguet (y otras infecciones superficiales)	Fluconazol, itraconazol
		Candidiasis sistémica	Equinocandinas, fluconazol, anfotericina, otros azoles
Hongos filamentosos	*Trichophyton* spp. *Epidermophyton floccosum* *Microsporum* spp.	Todos estos organismos causan infecciones cutáneas y ungueales denominadas colectivamente tiñas	Itraconazol, terbinafina, griseofulvina
	Aspergillus fumigatus	Aspergilosis pulmonar	Voriconazol, anfotericina, caspofungina, otros azoles
Hongos dimórficos	*Histoplasma capsulatum*	Histoplasmosis	Itraconazol, anfotericina
	Coccidioides immitis	Coccidioidomicosis	
	Blastomyces dermatitidis	Blastomicosis	

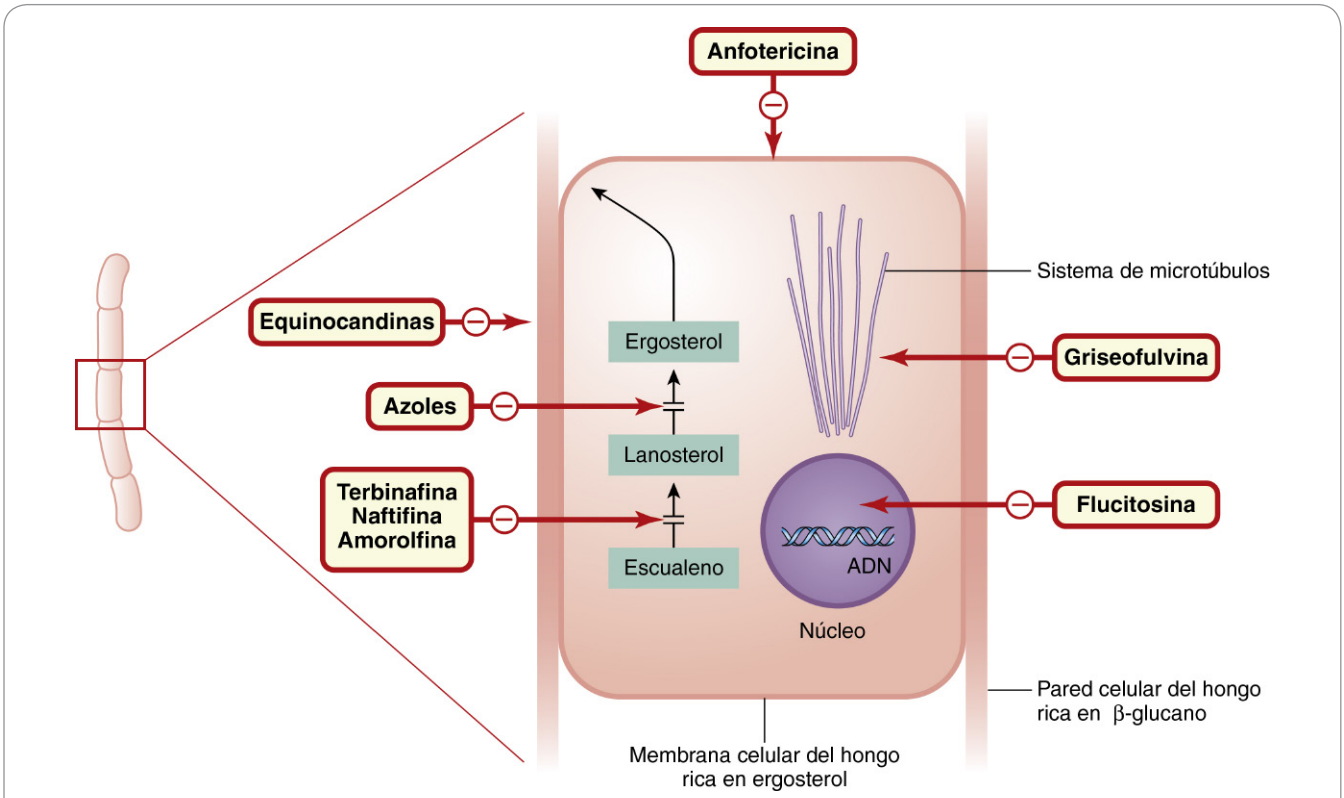


Fig. 53.1 Sitios de acción de los antimicóticos más frecuentes. Los hongos son organismos morfológicamente muy distintos y este diagrama de un hongo «típico» no pretende ser correcto desde la perspectiva técnica. Se indican los principales sitios de acción de los fármacos antimicóticos que se recogen en el texto (cuadros con borde rojo).

Dado que gran parte de estas infecciones son superficiales, existen muchos compuestos preparados para administración tópica. Muchos fármacos antimicóticos son bastante tóxicos y cuando se necesita un tratamiento sistémico, se deben usar bajo estricta vigilancia médica.

La figura 53.1 recoge el lugar de acción de los antimicóticos más frecuentes.

ANTIBIÓTICOS ANTIMICÓTICOS

Anfotericina

La **anfotericina** (llamada también **anfotericina B**) es una mezcla de sustancias antimicóticas obtenidas de cultivos de *Streptomyces*. Estructuralmente, se trata de moléculas muy grandes («macrólido») que se incluyen dentro del grupo polieno de antimicóticos.

Al igual que otros antibióticos poliénicos (v. capítulo 50), la anfotericina actúa sobre la membrana celular fúngica, interfiriendo con su permeabilidad y con sus funciones transportadoras mediante la formación de grandes poros en la membrana. El núcleo hidrófilo de la molécula en forma de rosquilla crea un canal iónico transmembrana, lo que se traduce en alteraciones notables en el equilibrio iónico, principalmente en pérdida de potasio intracelular. La anfotericina tiene una acción selectiva, de modo que se une con avidez a las membranas de los hongos y algunos protozoos, con menos avidez a las células de los mamíferos, y no se une a las bacterias. La relativa especificidad por los hongos puede deberse a la mayor afinidad del fármaco por el *ergosterol* (el esterol de la membrana micótica) que por el colesterol, el principal esterol de la membrana plasmática de las células animales. La anfotericina es activa frente a la mayoría de los hongos y levaduras, y es el tratamiento de elección para las infecciones diseminadas por gérmenes, como *Aspergillus* y *Candida*. La anfotericina potencia también el efecto antimicótico de la **flucitosina**, lo que permite disponer de una combinación sinérgica útil.

Aspectos farmacocinéticos

Administrada por vía oral, la anfotericina se absorbe escasamente; por tanto, solo se administra por esta vía en caso de micosis digestivas altas. Se puede utilizar por vía tópica, pero en las infecciones sistémicas se suele administrar mediante infusión intravenosa lenta en forma de liposomas u otra preparación lipídica. De este modo se mejora la farmacocinética y se reducen los importantes efectos adversos.

La anfotericina se une notablemente a proteínas. Normalmente penetra mal en tejidos y membranas (como la barrera hematoencefálica), aunque se encuentra en concentraciones bastante altas en los exudados inflamatorios y la permeabilidad a través de la barrera hematoencefálica se incrementa cuando las meninges están inflamadas. La anfotericina por vía intravenosa, a menudo combinada con flucitosina, es esencial en el tratamiento de la meningitis criptocócica. Se excreta muy lentamente por el riñón y se encuentran restos en la orina durante 2 meses o más después de interrumpir la administración.

Efectos adversos

El efecto adverso más frecuente (y prácticamente inevitable) de la anfotericina es una reacción que se produce durante la infusión del fármaco consistente en escalofríos, fiebre y cefalea; los individuos que se ven más afectados pueden desarrollar también hipotensión y reacciones anafilactoides. Las formulaciones liposómicas o en forma de complejos lipídicos (considerablemente más caras) no son más eficaces que la formulación original, pero los efectos adversos que producen durante su infusión son mucho menos frecuentes y graves.

El efecto adverso más grave y relativamente común de la anfotericina es la toxicidad renal. Más del 80% de los pacientes a los que se administra experimentan un cierto grado de disminución del funcionamiento renal; aunque este fenómeno suele revertir tras la interrupción del tratamiento, es posible que la filtración glomerular no se recupere totalmente. El 25% de los pacientes desarrollan hipopotasemia, debido a que el fármaco además de sobre los hongos ejerce sus efectos primarios sobre las células tubulares renales, con las consiguientes pérdidas de potasio que muchas veces hacen precisa la administración de suplementos de cloruro potásico. Por el mismo motivo se puede producir también hipomagnesemia. Otros problemas adicionales que pueden aparecer son alteraciones del equilibrio acidobásico, la anemia, los trastornos hepáticos y la trombocitopenia. El fármaco irrita el endotelio venoso y puede originar tromboflebitis localmente. Las inyecciones intratecales pueden causar neurotoxicidad, y la aplicación tópica, exantemas cutáneos.

Nistatina

La **nistatina** (llamada también **fungicidina**) es un antibiótico macrólido poliénico de estructura similar a la anfotericina y con el mismo mecanismo de acción. Se administra por vía oral, pero no se absorbe en las membranas mucosas o la piel y su utilización se limita a las micosis por *Candida* de la piel, las mucosas y el aparato digestivo. Los *efectos adversos* pueden incluir náuseas, vómitos y diarrea.

Griseofulvina

La **griseofulvina** es un antimicótico de espectro reducido que se aísla de cultivos de *Penicillium griseofulvum*. Interfiere en la mitosis uniéndose a los microtúbulos del hongo. Se puede utilizar para tratar dermatofitosis de la piel o las uñas cuando fracasa la administración local, pero el tratamiento debe ser prolongado. Ha sido sustituida en gran medida por otros fármacos.

Aspectos farmacocinéticos

La griseofulvina se administra por vía oral. Es poco hidrosoluble y la absorción varía con el tipo de formulación, en particular con el tamaño de las partículas. La piel recién formada la capta de manera selectiva y se concentra en la queratina. La semivida plasmática es de 24 h, pero se retiene en la piel durante mucho más tiempo. Puede inducir las enzimas del citocromo P450 y producir varias interacciones farmacológicas clínicamente importantes.

Efectos adversos

Los efectos adversos de la griseofulvina son infrecuentes, pero pueden originar molestias gastrointestinales, cefalea y fotosensibilidad. También pueden surgir reacciones alérgicas (erupciones, fiebre). Este fármaco no se debe administrar a mujeres embarazadas.

Equinocandinas

Las equinocandinas comprenden un anillo de seis aminoácidos unidos a una cadena lateral lipófila. Todos los fármacos de este grupo son modificaciones sintéticas de la **equinocandina B,** que se encuentra presente de forma natural en *Aspergillus nidulans*. Todos los miembros del grupo de las equinocandinas tienen actividad fungicida frente a *Candida* spp. y micostática frente a *Aspergillus* spp. Inhiben la síntesis del 1,3-β-glucano, un polímero de glucosa necesario para que se mantenga la estructura de las paredes celulares micóticas. En ausencia de este polímero, estas paredes se desintegran y se produce la lisis. Se han detectado genes que confieren resistencia en *Candida* (Chen et al., 2011).

La **caspofungina** es activa *in vitro* frente a diversos hongos y ha resultado eficaz en el tratamiento de las candidiasis y algunas formas de aspergilosis invasivas resistentes a la anfotericina. Se absorbe mal por vía oral y se administra en una dosis intravenosa diaria. La **anidulafungina** se aplica, principalmente, a casos de candidiasis invasiva. También se administra por vía intravenosa. Los principales efectos secundarios de ambos fármacos son náuseas, vómitos, diarreas y exantema cutáneo. La **micafungina** es un fármaco relativamente nuevo que también se usa principalmente para el tratamiento de la candidiasis invasiva. Comparte con otros miembros del grupo muchos de sus efectos adversos y además puede causar graves hepatopatías.

ANTIMICÓTICOS SINTÉTICOS

AZOLES

Los azoles son un grupo de fármacos micostáticos sintéticos con un amplio espectro de actividad antimicótica. El **clotrimazol,** el **econazol,** el **fenticonazol,** el **ketoconazol,** el **miconazol,** el **tioconazol** y el **sulconazol** (este último no disponible en

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

el Reino Unido) están construidos alrededor de un núcleo de imidazol, mientras que el **itraconazol,** el **posaconazol,** el **voriconazol** y el **fluconazol** son derivados triazólicos.

Los azoles inhiben la enzima 3A del citocromo P450 micótico (CYP3A), la lanosina 14 α-desmetilasa, que es responsable de convertir lanosterol en ergosterol, el principal esterol de la membrana celular micótica. La consiguiente pérdida de ergosterol altera la fluidez de la membrana e interfiere en la acción de enzimas asociadas a la membrana. El efecto neto es la inhibición de la replicación. Los azoles también inhiben la transformación de las células levaduriformes de *Candida* en hifas, la forma invasiva y patógena del parásito. La pérdida de ergosterol de la membrana reduce los puntos de unión de la anfotericina.

Ketoconazol

El **ketoconazol** fue el primer azol que se pudo administrar por vía oral para tratar las micosis sistémicas. Es eficaz frente a varios tipos distintos de hongos (v. tabla 53.1). Sin embargo, es tóxico y es frecuente la recaída después de un tratamiento aparentemente eficaz. Se absorbe bien por el aparato digestivo. Se distribuye ampliamente en los tejidos y líquidos corporales, pero no alcanza concentraciones terapéuticas en el sistema nervioso central, salvo cuando se aplican dosis altas. Se inactiva en el hígado y se excreta en la bilis y la orina. Su semivida plasmática es de 8 h.

Efectos adversos

El principal riesgo del ketoconazol es la hepatotoxicidad, que es infrecuente pero que puede resultar mortal. La función hepática se debe controlar antes y durante el tratamiento. Otros efectos adversos que aparecen son molestias gastrointestinales y prurito. Se ha descrito una inhibición de la síntesis de esteroides corticosuprarrenales y de testosterona con dosis altas; esta última produce ginecomastia en algunos pacientes. También puede haber interacciones con otros fármacos. La **ciclosporina** y el **astemizol** interfieren con las enzimas del metabolismo farmacológico del citocromo P450, dando lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas del ketoconazol, del fármaco que interactúa o de ambos. La **rifampicina,** los antihistamínicos H_2 y los antiácidos reducen la absorción de ketoconazol.

Fluconazol

El **fluconazol** se absorbe bien y puede administrarse por vía oral o intravenosa. Alcanza concentraciones elevadas en el líquido cefalorraquídeo y los líquidos oculares, y se usa para tratar la mayoría de los tipos de meningitis micótica. También se consiguen concentraciones fungicidas en el tejido vaginal, saliva, piel y uñas. Tiene una semivida de aproximadamente 25 h y se excreta casi por completo sin modificaciones en la orina.

Efectos adversos

Los efectos adversos, que habitualmente son leves, incluyen náuseas, cefalea y dolor abdominal. Sin embargo, en algunos individuos (sobre todo en pacientes con sida a los que se ha tratado con múltiples fármacos) se han visto lesiones cutáneas exfoliativas (incluido, a veces, el síndrome de Stevens-Johnson[2]). Se ha descrito hepatitis, aunque es infrecuente, y el fluconazol, en las dosis que se utilizan habitualmente, no inhibe la síntesis de esteroides ni el metabolismo hepático de fármacos en la misma medida que el ketoconazol.

Itraconazol

El itraconazol es activo frente a muchas dermatofitosis. Puede administrarse por vía oral, pero después de la absorción (que es variable) sufre un metabolismo hepático extenso. Es muy liposoluble (e insoluble en agua) y se dispone de una formulación en la que el fármaco está retenido en «bolsillos» de β-ciclodextrina. En esta forma, se puede aplicar itraconazol por vía intravenosa, superando así el problema de la absorción variable en el aparato digestivo. Cuando se administra por vía oral, su semivida es de alrededor de 36 h y se excreta por la orina. No penetra en el líquido cefalorraquídeo.

Efectos adversos

Los más graves son la hepatotoxicidad y el síndrome de Stevens-Johnson. Pueden producirse trastornos digestivos, cefalea y reacciones cutáneas alérgicas. No se ha descrito inhibición de la síntesis de esteroides. Puede haber interacciones farmacológicas como consecuencia de la inhibición de las enzimas del citocromo P450 (similares al ketoconazol).

Miconazol

El miconazol se suele utilizar por vía tópica (muchas veces en forma de gel) para tratar infecciones orales o de otras partes del tubo digestivo, así como para micosis cutáneas o de las mucosas. Si se produce una absorción sistémica considerable, pueden aparecer problemas debidos a interacciones farmacológicas.

Otros azoles

El clotrimazol, el econazol, el tioconazol y el sulconazol son antimicóticos azólicos que se utilizan solo por vía tópica. El clotrimazol interfiere en el transporte de aminoácidos hacia el interior del hongo por una acción sobre la membrana celular. Es activo frente a una amplia gama de hongos, incluida *Candida.* En ocasiones, estos fármacos se combinan con glucocorticoides antiinflamatorios (v. capítulo 26). El posaconazol y el voriconazol se aplican principalmente al tratamiento de las infecciones invasivas que implican riesgo vital, como la aspergilosis.

OTROS ANTIMICÓTICOS

La **flucitosina** es un antimicótico sintético que, cuando se administra por vía oral, es activo frente a un espectro reducido de micosis sistémicas y eficaz sobre todo en las que están producidas por levaduras. Si se aplica en monoterapia, con frecuencia surge resistencia medicamentosa durante el tratamiento, de modo que habitualmente se combina con anfotericina en infecciones graves, como una candidiasis o meningitis criptocócica.

La flucitosina se convierte en el antimetabolito 5-fluorouracilo (5-FU) en las células micóticas, pero no en las humanas. El 5-FU inhibe la timidilato sintetasa y, de esta manera, la síntesis de ADN (v. capítulos 5 y 56). Pueden surgir rápidamente mutantes resistentes, de modo que no se debe utilizar este fármaco en monoterapia.

La flucitosina se administra habitualmente en infusión intravenosa (porque estos pacientes suelen estar demasiado enfermos como para tomar medicamentos por vía oral), pero también se puede usar la vía oral. Se distribuye ampliamente en los líquidos corporales, incluido el líquido cefalorraquídeo. Alrededor del 90% se excreta sin modificaciones por los riñones y la semivida plasmática es de 3-5 h. Se debe reducir la dosis cuando existe insuficiencia renal.

Entre los *efectos adversos* se encuentran las alteraciones digestivas, la anemia, la neutropenia, la trombocitopenia y la alopecia (probablemente debida a la formación de fluorouracilo [capítulo 56] a partir de flucitosina por parte de las bacterias intestinales); estos efectos no suelen ser difíciles de tratar. Se ha descrito que el uracilo reduce los efectos tóxicos sobre la médula ósea sin alterar la acción antimicótica. Se ha notificado hepatitis, pero es rara.

La **terbinafina** es un fungicida queratinófilo y muy lipófilo que es activo frente a una amplia gama de hongos patógenos

[2]Es una enfermedad grave y habitualmente mortal que produce ampollas en la piel, boca, tubo digestivo, ojos y genitales, con frecuencia acompañadas de fiebre, poliartritis e insuficiencia renal.

cutáneos. Resulta de especial utilidad en las infecciones ungueales. Actúa inhibiendo selectivamente la enzima *escualeno epoxidasa,* que interviene en la síntesis de ergosterol a partir del escualeno de la pared de la célula micótica. La acumulación de escualeno en el interior de la célula es tóxica para el microorganismo.

Cuando se utiliza para tratar micosis o tiñas de las uñas, se administra por vía oral. Por esta vía se absorbe rápidamente y es captada por la piel, las uñas y el tejido adiposo. Cuando se aplica por vía tópica, penetra en la piel y las mucosas. Se metaboliza en el hígado por el sistema del citocromo P450 y los metabolitos se excretan en la orina.

Aparecen *efectos adversos* en alrededor del 10% de los individuos, y habitualmente son leves y autolimitados. Incluyen trastornos digestivos, erupciones, prurito, cefalea y mareo. Se ha descrito dolor articular y muscular y, más raramente, hepatitis.

La **naftifina** tiene una acción similar a terbinafina. Entre otras novedades se dispone de un derivado de la morfolina, la **amorolfina,** que interfiere con la síntesis de esteroles micóticos y que se utiliza como laca de uñas para combatir las onicomicosis.

DESARROLLOS FUTUROS

Cada vez más cepas de hongos se están haciendo resistentes a los antimicóticos que se utilizan habitualmente (afortunadamente, la resistencia no se puede transferir en hongos) y la toxicidad y baja eficacia también contribuyen a la necesidad de introducir mejores antimicóticos. Otro problema es que han surgido cepas de comensales que se han convertido en patógenos. Las micosis también están aumentando por la prevalencia de la quimioterapia por cáncer y la inmunodepresión asociada a los trasplantes.

Resulta alentador el hecho de que haya nuevos fármacos en fase de desarrollo, algunos de ellos con mecanismos de acción novedosos. El desarrollo de nuevos inhibidores del β-glucano ha sido revisado por Hector y Bierer (2011), se están estudiando nuevas dianas como la V-ATPasa (Zhang y Rao, 2012), y existe la esperanza de descubrir nuevos antimicóticos naturales de la misma manera que en el caso de los fármacos antibióticos que se han mencionado anteriormente (Dhankhar et al., 2012). La posibilidad de utilizar tratamientos combinados también se ha estudiado más profundamente (v. Lupetti et al., 2003), y algunos grupos de investigación han identificado genes de resistencia que pueden mejorar el diseño y la utilización de nuevos fármacos en el futuro (Chen et al., 2011; Hadrich et al., 2012; Noel, 2012).

Dado que muchas infecciones micóticas son secundarias a las alteraciones de las defensas del huésped, se ha tratado también de reforzar esta capacidad defensiva mediante la administración de la citocina *factor estimulante de las colonias de granulocitos y macrófagos* (GM-CSF; v. capítulo 18) y de otros factores que aumenten el recuento o la función de los leucocitos del huésped (v. también Lupetti et al., 2003). Por último, la posibilidad de desarrollar vacunas frente a los hongos, que se planteó por vez primera en los años sesenta, se ha concretado en animales con un éxito limitado. (v. Torosantucci et al., 2005, para un estudio sobre la vacuna contra *Candida*). Es previsible que, en breve, estas investigaciones den paso a programas de aplicación clínica.

BIBLIOGRAFÍA Y LECTURAS RECOMENDADAS

Chen, S.C., Slavin, M.A., Sorrell, T.C., 2011. Echinocandin antifungal drugs in fungal infections: a comparison. Drugs 71, 11-41. (*A very comprehensive review of the echinocandin drugs, including comments upon the phenomenon of drug resistance)*

Como, J.A., Dismukes, W.E., 1994. Oral azole drugs as systemic antifungal therapy. N. Engl. J. Med. 330, 263-272. (*A bit dated now but still worth reading for the review of ketoconazole, fluconazole and itraconazole*)

Deepe, G.S., Jr., 2004. Preventative and therapeutic vaccines for fungal infections: from concept to implementation. Expert Rev. Vaccines 3, 701-709. (*An interesting, and optimistic, overview of the quest for antifungal vaccines*)

Denning, D.W., 2003. Echinocandin antifungal drugs. Lancet 362, 1142-1151. (*General review on the echinocandins, focusing on their clinical use*)

Dhankhar, S., Dhankhar, S., Kumar, M., Ruhil, S., Balhara, M., Chhillar, A.K., 2012. Analysis toward innovative herbal antibacterial and antifungal drugs. Recent Pat. Antiinfect. Drug Discov. 7, 242-248. (*The quest for more naturally occurring antifungals continues with the identification of potential new active compounds*)

Dodds, E.S., Drew, R.H., Perfect, J.R., 2000. Antifungal pharmacodynamics: review of the literature and clinical applications. Pharmacotherapy 20, 1335-1355. (*Good review of antifungals used to treat systemic infections; somewhat clinical in tone*)

Gupta, A.K., Tomas, E., 2003. New antifungal agents. Dermatol. Clin. 21, 565-576. (*Quite a comprehensive review that deals mainly with the newer antifungals, their mechanisms of action and resistance*)

Hadrich, I., Makni, F., Neji, S., et al., 2012. Invasive aspergillosis: resistance to antifungal drugs. Mycopathologia 174, 131-141. (*Mainly deals with the mechanisms of resistance of aspergillus to conventional antifungal drugs*)

Hector, R.F., Bierer, D.E., 2011. New beta-glucan inhibitors as antifungal drugs. Expert Opin. Ther. Pat. 21, 1597-1610. (*A review of new patents in the area. Strictly for those who want to go into the subject in depth*)

Lupetti, A., Nibbering, P.H., Campa, M., et al., 2003. Molecular targeted treatments for fungal infections: the role of drug combinations. Trends Mol. Med. 9, 269-276. (*Interesting and accessible article that deals with the use of combination antifungal therapy. Some good diagrams*)

Noel, T., 2012. The cellular and molecular defense mechanisms of the Candida yeasts against azole antifungal drugs. J. Mycologie Med. 22, 173-178. (*Another paper that discusses resistance mechanisms, in this case to the azoles*)

Thursky, K.A., Playford, E.G., Seymour, J.F., et al., 2008. Recommendations for the treatment of established fungal infections. Intern. Med. J. 38, 496-520. (*A very comprehensive review of the treatment of fungal infections. Clinical in tone*)

Torosantucci, A., Bromuro, C., Chiani, P., et al., 2005. A novel glyco-conjugate vaccine against fungal pathogens. J. Exp. Med. 202, 597-606. (*An experimental paper demonstrating the development of a novel type of vaccine effective against* Candida *infections in mice*)

Zhang, Y., Rao, R., 2012. The V-ATPase as a target for antifungal drugs. Curr. Protein Peptide Sci. 13, 134-140. (*The title is self explanatory*)

Recursos útiles en Internet

<www.doctorfungus.org>. (This is an excellent site sponsored by a consortium of pharmaceutical companies. It covers all aspects of fungal infections and drug therapy, and has many compelling images and some video clips. Highly recommended – and fun!).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

54 Antiprotozoarios

RESUMEN

Los protozoos son microorganismos eucariotas unicelulares con movilidad que han colonizado prácticamente todos los hábitats y nichos ecológicos. Según su forma de locomoción, resulta adecuado clasificarlos en cuatro categorías: las *amebas*, los *flagelados* y los *esporozoos*, que son fáciles de caracterizar, y un cuarto grupo en que se incluyen los *ciliados* y otros organismos de afiliación incierta, como *Pneumocystis jirovecii*, mencionado en el capítulo anterior. Los protozoos tienen diferentes conductas alimentarias y algunos de ellos son parásitos. Muchos tienen ciclos vitales complejos que, en ocasiones, pasan por varios huéspedes, lo cual recuerda el comportamiento de los helmintos, tratados en el capítulo 55.

Como grupo, los protozoos son responsables de una amplia variedad de enfermedades, tanto en las personas como en animales domésticos y salvajes. En la tabla 54.1 aparecen algunos de estos microorganismos con importancia clínica, junto con las enfermedades que causan y un resumen de los fármacos de uso más común. En este capítulo, trataremos en primer lugar algunos de los aspectos generales de las interacciones huésped-protozoo y después comentaremos el tratamiento de cada grupo de enfermedades. Dada su importancia mundial, el paludismo es el tema central de este capítulo.

INTERACCIONES HUÉSPED-PARÁSITO

Los mamíferos han desarrollado mecanismos muy eficaces para defenderse frente a parásitos invasores, pero, a su vez, muchos de estos parásitos han desarrollado también sofisticadas estrategias para eludir dichos mecanismos defensivos. Una táctica común de los parásitos es la de refugiarse en el interior del huésped, donde los anticuerpos no puedan alcanzarlos. La mayoría de los protozoos adoptan dicha táctica y, así, por ejemplo, las diferentes especies de *plasmodios* se alojan en los eritrocitos, las del género *Leishmania* infectan exclusivamente macrófagos, mientras que las de *Trypanosoma* invaden otros tipos celulares. El huésped se enfrenta a estos invasores intracelulares generando células T $CD8^+$ citotóxicas y citocinas de la vía de las células T colaboradoras (Th) 1, como la interleucina (IL) 2, el factor de necrosis tumoral (TNF) α y el interferón γ. Estas citocinas (v. capítulo 18) activan a los macrófagos, que pueden así acabar con los parásitos intracelulares.

Como hemos explicado en el capítulo 6, las respuestas que se producen a través de la vía Th1 pueden ser inhibidas por citocinas propias de la vía Th2 (p. ej., factor transformador del crecimiento β, IL-4 e IL-10). Algunos parásitos intracelulares aprovechan este hecho mediante la estimulación de la producción de citocinas Th2, con lo que reducen su vulnerabilidad a los macrófagos activados por vía Th1. Por ejemplo, la invasión de los macrófagos por *Leishmania* spp. induce la formación de factor transformador del crecimiento β e IL-10, inactiva las vías del complemento e inhibe muchos otros mecanismos defensivos intracelulares (Singh et al., 2012). En las infestaciones por nematodos actúan mecanismos similares (v. capítulo 55).

Toxoplasma gondii pone en práctica un «gambito» diferente: la *estimulación* de las respuestas defensivas del huésped. El huésped definitivo (es decir, aquel en el que tiene lugar la recombinación sexual) de este protozoo es el gato, aunque el ser humano, sin darse cuenta, puede ser huésped intermediario y albergar la forma asexual del parásito. En el ser humano, *T. gondii* infecta numerosos tipos celulares y tiene un estadio de replicación muy virulento. Para que su huésped pueda sobrevivir, estimula la producción de interferón γ, modulando las respuestas del huésped mediadas por células para favorecer el enquistamiento del parásito en los tejidos. La utilización de análogos y/o antagonistas de las citocinas para tratar las enfermedades causadas por protozoos es un campo prometedor para el desarrollo de nuevos fármacos antiparasitarios (v. Odeh, 2001).

PALUDISMO Y ANTIPALÚDICOS

El paludismo[1] está causado por parásitos pertenecientes al género *Plasmodium*. Hay cuatro especies capaces de infectar a los seres humanos: *P. vivax, P. falciparum, P. ovale* y *P. malariae*. *P. knowlesi* es un parásito parecido que, aunque habitualmente infecta a simios, puede infectar también a seres humanos, y que se está convirtiendo en motivo de preocupación en algunas regiones, como el sudeste de Asia. En todos los casos, el insecto vector es la hembra del mosquito *Anopheles*. Este insecto prolifera en aguas estancadas y la enfermedad que propaga es una de las principales causas de muerte en nuestro planeta.

Debido en gran parte al notable incremento del gasto en campañas de salud pública, como, por ejemplo, el programa *Roll Back Malaria* (patrocinado por un grupo de organizaciones multinacionales entre las que se encuentra la Organización Mundial de la Salud, OMS), la mortalidad total por paludismo se ha reducido aproximadamente en una cuarta parte a lo largo de la pasada década, pero pese a ello las estadísticas siguen siendo sombrías. Según el informe de la OMS de 2012, el paludismo constituye un importante problema de salud pública en más de 100 países. Se estima que en 2010 se produjeron 219 millones de casos y unas 660.000 muertes debidas a la enfermedad. Más del 90% de ellas se produjeron en el África subsahariana, y la mayoría de las víctimas fueron niños. Incluso aquellos que sobreviven pueden padecer trastornos mentales persistentes. Otros grupos de alto riesgo son las mujeres embarazadas, los refugiados y los trabajadores que se desplazan a regiones en que la enfermedad es endémica. Además, el paludismo supone una inmensa carga económica para los países afectados.

También es preocupante el hecho de que el paludismo haya comenzado a penetrar en países en los que no es normalmente endémico[2]. La OMS registró 100.000 casos de este tipo en más

[1]En el pasado, se consideraba que la enfermedad tenía su origen en las tierras pantanosas, de donde procede la denominación latina «*mal aria*», en referencia al aire en malas condiciones o contaminado.

[2]Esta forma de la enfermedad se denomina «paludismo importado». El «paludismo del aeropuerto» se debe a la picadura de mosquitos infectados transportados en aviones procedentes de regiones en que la enfermedad es endémica; el «paludismo de las maletas» se debe a su presencia en el equipaje procedente de estas regiones; y el «paludismo de la pista de aterrizaje» es el contraído por personas que se han detenido en zonas endémicas, pero ni tan siquiera han descendido del avión.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Tabla 54.1 Principales infecciones por protozoos y los tratamientos farmacológicos más empleados

Microorganismo	Enfermedad	Tratamientos farmacológicos frecuentes
Amebas		
Entamoeba histolytica	Disentería amebiana	Metronidazol, tinidazol, diloxanida
Flagelados		
Trypanosoma brucei rhodesiense *Trypanosoma brucei gambiense*	Enfermedad del sueño	Suramina, pentamidina, melarsoprol, eflornitina, nifurtimox
Trypanosoma cruzi	Enfermedad de Chagas	Nifurtimox, benznidazol
Leishmania tropica *Leishmania donovani* *Leishmania mexicana* *Leishmania braziliensis*	«Kala-azar» «Úlcera del chiclero» «Espundia» «Chancro oriental»	Estibogluconato sódico, anfotericina, pentamidina isetionato
Trichomonas vaginalis	Vaginitis	Metronidazol, tinidazol
Giardia lamblia	Diarrea, esteatorrea	Metronidazol, tinidazol, mepacrina
Esporozoos		
Plasmodium falciparum[a] *Plasmodium vivax* *Plasmodium ovale* *Plasmodium malariae*	Paludismo terciano maligno Paludismo terciano benigno Paludismo terciano benigno Paludismo cuartano	Arteméter, atovacuona, cloroquina, clindamicina, dapsona, doxiciclina, lumefantrina, mefloquina, primaquina, proguanilo, pirimetamina, quinina, sulfadoxina
Toxoplasma gondii	Encefalitis, malformaciones congénitas, enfermedad ocular	Pirimetamina-sulfadiacina
Ciliados y otros		
Pneumocystis jirovecii[b]	Neumonía	Cotrimoxazol, atovacuona, pentamidina isetionato

[a]Véase también la tabla 54.2.
[b]Este microorganismo es de clasificación incierta. Véanse el texto para más detalles y el capítulo 53 para otros comentarios.

Paludismo

- El paludismo está producido por varias especies de plasmodios, que son transmitidos por mosquitos *Anopheles* hembra. Los esporozoítos (forma asexual del parásito) son introducidos en el huésped tras la picadura del insecto, y en el hígado se pueden transformar en:
  - Esquizontes (etapa preeritrocítica), que liberan merozoítos; estos infectan los eritrocitos, formando trofozoítos móviles, que, después de su desarrollo, liberan otra tanda de merozoítos que infectan más eritrocitos y que producen fiebre; esto constituye el ciclo eritrocítico.
  - Hipnozoítos latentes, que posteriormente pueden liberar merozoítos (etapa exoeritrocítica).
- Los principales parásitos del paludismo que originan paludismo terciano (por definición, fiebre «cada tercer día») son:
  - *P. vivax,* que causa paludismo terciano benigno.
  - *P. falciparum,* que produce paludismo terciano maligno; a diferencia de *P. vivax,* este plasmodio carece de etapa exoeritrocítica.
- Algunos merozoítos se transforman en gametocitos, las formas sexuales del parásito; estos, cuando los ingiere el mosquito, dan lugar a las fases posteriores del ciclo vital del parásito dentro del insecto.

de 90 países entre 2001 y 2010. Este fenómeno es atribuible en parte a los viajes internacionales, en parte a la inmigración desde países donde la enfermedad es endémica y, posiblemente, al calentamiento global.

Los síntomas de paludismo son fiebre, escalofríos, dolor articular, cefalea, vómitos repetidos, convulsiones generalizadas y coma. Los síntomas aparecen 7-9 días después de la picadura de un mosquito infectado. El parásito más peligroso es, con gran diferencia, *P. falciparum.*

El paludismo fue erradicado de la mayoría de los países de la zona templada en el siglo XX y la OMS intentó erradicar la enfermedad en otros lugares utilizando potentes insecticidas «residuales» y antipalúdicos de elevada eficacia como la **cloroquina,** ya disponible por aquel entonces. A finales de los años cincuenta, la incidencia del paludismo había descendido de forma significativa. Sin embargo, en los años setenta quedó claro que los intentos de erradicación habían fracasado, debido en gran parte al aumento de resistencias del mosquito transmisor a los insecticidas y del parásito a los fármacos. Por desgracia, en la actualidad el paludismo ha vuelto a rebrotar en países en los que antes estaba bajo control o erradicado.

CICLO VITAL DEL PARÁSITO DEL PALUDISMO

El ciclo vital del parásito consta de un ciclo sexual en la hembra del mosquito *Anopheles* y un ciclo asexual en los seres humanos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

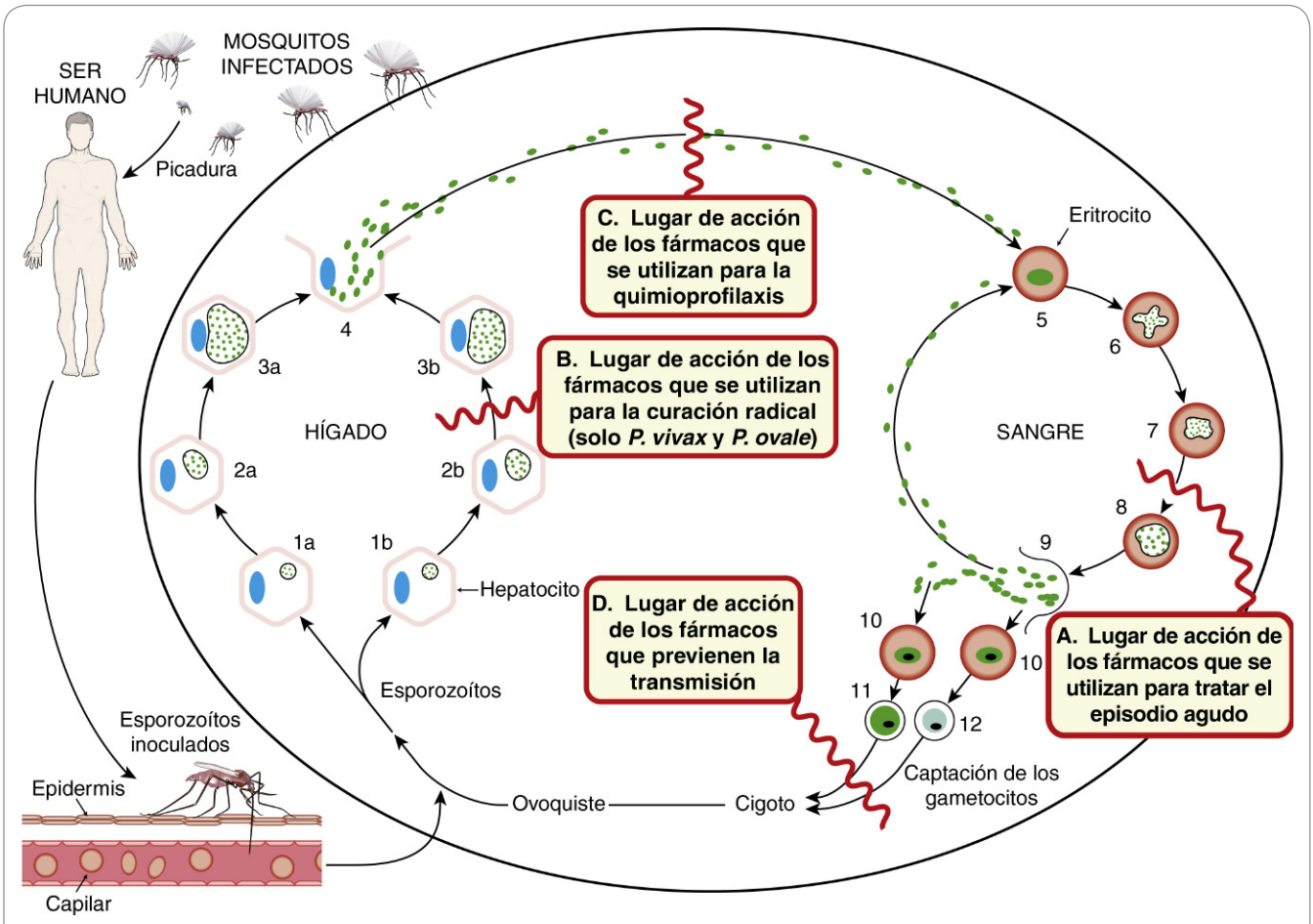


Fig. 54.1 Ciclo vital del parásito del paludismo y lugar de acción de los fármacos antipalúdicos. La infección se inicia con la picadura de un mosquito *Anopheles* hembra infectado, que introduce el parásito en la sangre. Este inicia a continuación un ciclo preeritrocítico (o exoeritrocítico) en el hígado y un ciclo eritrocítico en la sangre: (**1a**) los esporozoítos son transportados por la sangre y penetran en las células hepáticas (el parásito se muestra como un pequeño círculo con puntitos y el núcleo de los hepatocitos como un óvalo azul); (**2a** y **3a**) el esquizonte se desarrolla en las células hepáticas; (**4**) estas finalmente se rompen y liberan merozoítos (algunos de ellos pueden penetrar de nuevo en células hepáticas y convertirse en formas latentes del parásito denominadas hipnozoítos). (**5**) Los merozoítos penetran en los eritrocitos y se transforman en trofozoítos móviles (**6**); tras dividirse y multiplicarse (**7** y **8**), los esquizontes se desarrollan en eritrocitos que finalmente (**9**) se rompen liberando más merozoítos, la mayoría de los cuales parasitan nuevos eritrocitos. Algunos merozoítos (**10-12**) se transforman en gametocitos masculinos y femeninos en los eritrocitos. Estos constituyen la fuente de infección renovada cuando la sangre es ingerida por un nuevo mosquito. (**1b**) Forma latente del parásito en el hígado (hipnozoíto). (**2b** y **3b**) Crecimiento y multiplicación de los hipnozoítos.

Los puntos de acción de los fármacos son los siguientes. (**A**) Fármacos utilizados para tratar los ataques agudos (también denominados «esquizonticidas sanguíneos» o «fármacos de curación supresiva o clínica»). (**B**) Fármacos que afectan a los hipnozoítos exoeritrocíticos y que dan lugar a una curación «radical» de *P. vivax* y *P. ovale*. (**C**) Fármacos que bloquean el paso de la fase exoeritrocítica a la fase eritrocítica; se utilizan con fines quimioprofilácticos (se denominan también profilácticos causales) y previenen la aparición de los ataques palúdicos. (**D**) Fármacos que previenen la transmisión y, por tanto, el incremento del reservorio humano de la enfermedad.

(fig. 54.1 y cuadro «Paludismo»). Por tanto, son los mosquitos, y no los seres humanos, los huéspedes definitivos de los plasmodios. De hecho, se ha sugerido que la única función de los seres humanos es permitir al parásito infectar a más mosquitos, de tal forma que se puedan producir más procesos de recombinación sexual.

▼El ciclo que se desarrolla en el mosquito implica la fecundación del *gametocito* femenino por parte del gametocito masculino, con formación de un *cigoto* que se desarrolla y da lugar a un *ovoquiste (esporoquiste)*. Después, tiene lugar una fase de división y multiplicación que conduce a la rotura del ovoquiste y a la liberación de *esporozoítos* que, a continuación, emigran hasta las glándulas salivales del mosquito, entrando algunos de ellos en el huésped humano a través de la picadura del mosquito.

Una vez que los esporozoítos penetran en el huésped humano, desaparecen de la circulación en los primeros 30 min y penetran en las células parenquimatosas hepáticas, donde experimentan durante los siguientes 10-14 días una fase *preeritrocítica* de desarrollo y multiplicación. A continuación, las células hepáticas infectadas se rompen, liberando una hueste de *merozoítos* recién formados. Estos se unen a los eritrocitos y penetran en ellos, y se transforman en parásitos intracelulares móviles denominados *trofozoítos*. Durante la fase eritrocítica, el parásito remodela la célula huésped, insertando proteínas y fosfolípidos parasitarios en la membrana celular del eritrocito. La hemoglobina del huésped es transportada a la vacuola alimentaria del parásito, donde es digerida, proporcionando una fuente de aminoácidos. El grupo hemo libre, que sería tóxico para el plasmodio, se torna inocuo por polimerización a *hemozoína*. Algunos fármacos antipalúdicos actúan inhibiendo la enzima hemo polimerasa, responsable de este paso.

▼Tras la replicación mitótica, el parásito que ha entrado en el eritrocito recibe el nombre de esquizonte y su rápido proceso de crecimiento y división se denomina *esquizogonia*. Otra fase de multiplicación da lugar a la producción de nuevos merozoítos, que son liberados cuando el eritrocito se rompe. Estos merozoítos se fijan entonces a eritrocitos

nuevos y penetran en ellos, y el ciclo en el eritrocito comienza de nuevo. En ciertas formas de paludismo, algunos esporozoítos que entran en las células hepáticas forman *hipnozoítos,* o formas «latentes» del parásito, que pueden reactivarse meses o años más tarde para continuar un ciclo *exoeritrocítico* de multiplicación.

Los parásitos del paludismo pueden multiplicarse en el organismo a una velocidad extraordinaria: un solo parásito de *P. vivax* puede dar origen a 250 millones de merozoítos en 14 días. Para hacerse una idea de la acción que ha de ejercer un fármaco antipalúdico, cabe decir que la destrucción de un 94% de los parásitos cada 48 h solo sirve para mantener el equilibrio de la población del parásito y no reduce su número ni su tendencia a la proliferación. Algunos merozoítos, al entrar en los eritrocitos, se diferencian en formas masculina y femenina de *gametocitos.* Estos pueden completar su ciclo solo cuando entran en el organismo del mosquito, al succionar este la sangre del huésped infectado.

Los característicos episodios periódicos de fiebre del paludismo son el resultado de la rotura sincronizada de eritrocitos, con liberación de merozoítos y residuos celulares. El aumento de temperatura se asocia a un incremento de la concentración del TNF-α presente en el plasma. Es probable que las recaídas del paludismo se produzcan en aquellas formas de la enfermedad con ciclo exoeritrocítico, ya que la forma latente o hipnozoíto existente en el hígado puede despertar tras un período de semanas o meses y reiniciar la infección.

▼ Las presentaciones características de las diferentes formas de paludismo humano son las siguientes (v. fig. 54.1 para más detalles):

- *P. falciparum,* que tiene un ciclo eritrocítico de 48 h en humanos, produce *paludismo terciano maligno* –«terciano» porque originariamente se creía que la fiebre recurría cada 3 días (en realidad varía) y «maligno» porque es la forma más grave de paludismo y puede ser mortal–. El plasmodio induce moléculas de adhesión sobre las células infectadas que se adhieren después a eritrocitos no infectados, formando racimos (rosetas), y se adhieren también a las paredes de los vasos de la microcirculación, lo cual interfiere en el flujo sanguíneo tisular y provoca disfunciones orgánicas, incluidas insuficiencia renal y encefalopatía (paludismo cerebral). *P. falciparum* no tiene una fase exoeritrocítica, de manera que, si se erradica la fase eritrocítica, no se producen recaídas.
- *P. vivax* produce *paludismo terciano benigno,* menos grave que el paludismo por *P. falciparum* y que pocas veces resulta mortal. Las formas exoeritrocíticas pueden persistir durante años y causar recaídas.
- *P. ovale,* que tiene un ciclo de 48 h y una fase exoeritrocítica, es la causa de una forma muy poco frecuente de paludismo.
- *P. malariae* tiene un ciclo de 72 h, causa *paludismo cuartano* y no tiene ciclo exoeritrocítico.

Los individuos que viven en áreas donde el paludismo es endémico pueden adquirir una inmunidad natural que, sin embargo, puede perderse si el individuo permanece fuera del área durante más de 6 meses. La mejor manera de prevenir el paludismo es evitar las picaduras de mosquito mediante la utilización de una ropa adecuada, repelentes de insectos y mosquiteras para la cama; estas últimas rociadas con insecticidas como la permetrina son, en general, muy eficaces.

ANTIPALÚDICOS

Ciertos fármacos pueden utilizarse de manera profiláctica para prevenir el paludismo (tabla 54.2), mientras que otros están orientados al tratamiento de los ataques agudos. En general, los fármacos antipalúdicos se clasifican en función de su acción contra las distintas fases del ciclo vital del parásito (v. fig. 54.1).

La aplicación de fármacos para el tratamiento del paludismo ha cambiado de manera considerable en los últimos cincuenta años debido, fundamentalmente, a las resistencias desarrolladas a la cloroquina y a otras combinaciones de fármacos inicialmente eficaces (v. Butler et al., 2010). Se ha abandonado la monoterapia a favor de un tratamiento combinado basado en la **artemisinina** (TCA; tabla 54.3). En el presente capítulo solo se describen los antipalúdicos de uso corriente. Para acceder a un breve resumen de los regímenes terapéuticos recomendados en la actualidad, véanse el cuadro «Antipalúdicos» y la tabla 54.1. Na-Bangchang y Karbwang (2009) exponen con más detalle las opciones terapéuticas actuales y su utilización para el tratamiento del paludismo en el mundo.

Tratamiento antipalúdico y ciclo vital del parásito



Los fármacos que se utilizan en el tratamiento del paludismo pueden actuar en varios lugares:

- Los fármacos que se utilizan para tratar el episodio agudo de paludismo (p. ej., para la curación supresiva o clínica) actúan sobre los parásitos que están en la sangre; pueden curar infecciones por parásitos (p. ej., *Plasmodium falciparum*) que carecen de fase exoeritrocítica.
- Los fármacos que se emplean para la profilaxis actúan sobre los merozoítos que salen de los hepatocitos.
- Los fármacos utilizados para la curación radical son activos frente a los parásitos que están en el hígado.
- Algunos fármacos actúan sobre los gametocitos y previenen la transmisión por el mosquito.

Tabla 54.2 Ejemplos de tratamientos farmacológicos y quimioprofilaxis del paludismo[a]

Para tratar...	Fármacos utilizados habitualmente
Infección por *P. falciparum* o por organismos desconocidos o múltiples	Quinina + doxiciclina o clindamicina; o proguanilo + atovacuona[b]; o arteméter + lumefantrina[c]
Infección por *P. malariae, P. vivax* o *P. ovale*	Cloroquina, con la posibilidad de continuar con primaquina en los casos de *P. vivax* o *P. ovale*
Quimioprofilaxis (a corto plazo)	Proguanilo + atovacuona[b] o doxiciclina
Quimioprofilaxis (a largo plazo)	Cloroquina + proguanilo; mefloquina o doxiciclina

[a]Es preciso tener en cuenta que esta tabla se trata solamente de un resumen, no de una guía de prescripción definitiva, ya que las combinaciones de fármacos pueden variar dependiendo del paciente, de la zona visitada, del riesgo total de infección, de la presencia de formas resistentes, etc. Esta información refleja las recomendaciones actuales en el Reino Unido (fuente: British National Formulary 2013).
[b]Malarone® es una marca registrada de la combinación de atovacuona y proguanilo clorhidrato.
[c]Riamet® es una marca registrada de la combinación de arteméter y lumefantrina.

Fármacos empleados en el tratamiento de ataques agudos

Los agentes esquizonticidas sanguíneos (v. fig. 54.1, A) se utilizan para tratar el ataque agudo, pero también constituyen un tratamiento «supresor» o de cura «clínica». Actúan sobre las formas eritrocíticas del plasmodio. En el caso de *P. falciparum* o *P. malariae,* que no cuentan con fase exoeritrocítica, estos fármacos constituyen una forma de curación; sin embargo, en el caso de *P. vivax* y de *P. ovale,* los fármacos suprimen el ataque agudo, pero las formas eritrocíticas pueden reaparecer más tarde y causar recaídas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Este grupo de fármacos incluye:

- La artemisinina y compuestos relacionados derivados de la planta medicinal china *qinghao,* que se utilizan habitualmente en combinación con otros fármacos.
- Los quinolina-metanoles (p. ej., **quinina** y **mefloquina**) y varias 4-aminoquinolinas (p. ej., cloroquina).
- Fármacos que interfieren en la síntesis de folato (p. ej., **dapsona**) o en su acción (p. ej., **pirimetamina** y **proguanilo**).
- La **atovacuona,** que afecta a la función mitocondrial.

Con frecuencia, se utilizan combinaciones de dichos fármacos. Algunos antibióticos, como la tetraciclina **doxiciclina** (v. capítulo 51), han demostrado su utilidad cuando se combinan con los agentes mencionados. Tienen, en sí mismos, efecto antiparasitario, pero además controlan otras infecciones concomitantes.

Fármacos que inducen una curación radical

Los agentes esquizonticidas tisulares inducen una curación «radical», al erradicar a los parásitos *P. vivax* y *P. ovale* del hígado (v. fig. 54.1, B). Únicamente las 8-aminoquinolinas (p. ej., **primaquina** y **tafenoquina**) ejercen dicha acción. Estos fármacos destruyen también los gametocitos y, por tanto, reducen la propagación de la infección.

Fármacos empleados en la quimioprofilaxis

Los fármacos que se utilizan para la quimioprofilaxis (también conocidos como *profilácticos causales;* v. tabla 54.2) bloquean el vínculo entre la fase exoeritrocítica y la eritrocítica, y previenen así el desarrollo de ataques palúdicos. La verdadera profilaxis causal –la prevención de la infección por eliminación de los esporozoítos nada más entrar en el huésped– no es posible con los fármacos actualmente disponibles, aunque en el futuro puede que sea factible mediante vacunas. Los ataques clínicos pueden prevenirse mediante fármacos quimioprofilácticos que matan a los parásitos cuando salen del hígado después de la fase preeritrocítica (v. fig. 54.1, C). Los fármacos que se utilizan para tal fin son fundamentalmente derivados de la artemisinina, la cloroquina, la **lumefantrina,** la mefloquina, el proguanilo, la pirimetamina, la dapsona y la doxiciclina. A menudo se utilizan combinaciones de los mismos.

▼ Los agentes quimioprofilácticos se administran a los individuos que tienen intención de viajar a un área en la que el paludismo es endémico. La administración debe iniciarse al menos 1 semana antes de la entrada en el área en cuestión y debe continuarse a lo largo de la estancia y durante al menos 1 mes más. Ningún régimen quimioprofiláctico tiene una eficacia del 100%, pudiendo registrarse efectos adversos. Otro problema es la complejidad de los regímenes, que requiere la toma de distintos fármacos en distintos momentos, y el hecho de que pueden ser necesarios agentes diferentes en función del destino del viaje. Para consultar un breve resumen de los regímenes de quimioprofilaxis actualmente recomendados, véase la tabla 54.2.

Fármacos utilizados para prevenir la transmisión

Ciertos fármacos (p. ej., primaquina, proguanilo y pirimetamina) también pueden destruir los gametocitos (v. fig. 54.1, D), evitando la transmisión por el mosquito y disminuyendo, por consiguiente, el reservorio humano de la enfermedad, aunque pocas veces son utilizados de forma aislada para dicha acción.

La tabla 54.3 resume los conocimientos actuales sobre las dianas moleculares de estos fármacos y la figura 54.2 muestra las estructuras químicas de algunos de los fármacos más importantes.

CLOROQUINA

La 4-aminoquinolina cloroquina empezó a administrarse en los años cuarenta, pero sigue utilizándose ampliamente en la actualidad como agente esquizonticida sanguíneo (v. fig. 54.1, A); es eficaz frente a las formas eritrocíticas de las cuatro especies de plasmodio (siempre que la resistencia no sea un problema), aunque no tiene efecto alguno sobre esporozoítos, hipnozoítos o gametocitos. A pH neutro no tiene carga, de modo que puede difundirse libremente hasta el interior del lisosoma del parásito. En el pH ácido del lisosoma, se convierte en una forma protonada que no puede atravesar la membrana y queda «atrapada» dentro del parásito. Su principal acción antipalúdica deriva de la inhibición de la *hemo polimerasa,* la enzima que polimeriza el grupo hemo libre a hemozoína. El grupo hemo es tóxico para el parásito e impide que utilice los aminoácidos de la proteólisis de la hemoglobina. La cloroquina se utiliza también como fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (capítulo 26) y tiene, además, algunas acciones sobre el corazón similares a las de la quinidina (capítulo 22).

Resistencia

En la actualidad, *P. falciparum* es resistente a la cloroquina en casi todo el mundo. Las resistencias parecen ser el resultado de la salida del fármaco de las vesículas parasitarias como consecuencia de mutaciones en los genes que codifican proteínas transportadoras (Baird, 2005). La resistencia de *P. vivax* a la

Tabla 54.3 Dianas de los fármacos antipalúdicos

Orgánulo del parásito	Diana	Clase química	Fármacos
Compartimento citosólico	Inhibición o antagonismo del metabolismo del ácido fólico	Diaminopiridinas	Pirimetamina
		Biguanidas	Proguanilo
		Sulfonas	Dapsona
		Sulfamidas	Sulfadoxina
Mitocondria	Bloqueo de la producción de energía por el transporte de electrones	Hidroxinaptoquinonas	Atovacuona, tafenoquina, piridonas
Apicoplasto	Bloqueo de la maquinaria de síntesis de proteínas	Tetraciclinas y otros	Azitromicina, doxiciclina, clindamicina, otros antibióticos
Vacuola digestiva	Inhibición de la desintoxicación del hemo	Quinolonas	Cloroquina, amodiaquina, mefloquina, quinina
		Arilo amino alcoholes	Lumefantrina
¿Membranas?	Inhibición de la ATPasa dependiente de Ca^{2+}	Sesquiterpeno lactonas	Derivados de la artemisinina

Según Fidock et al., 2004.

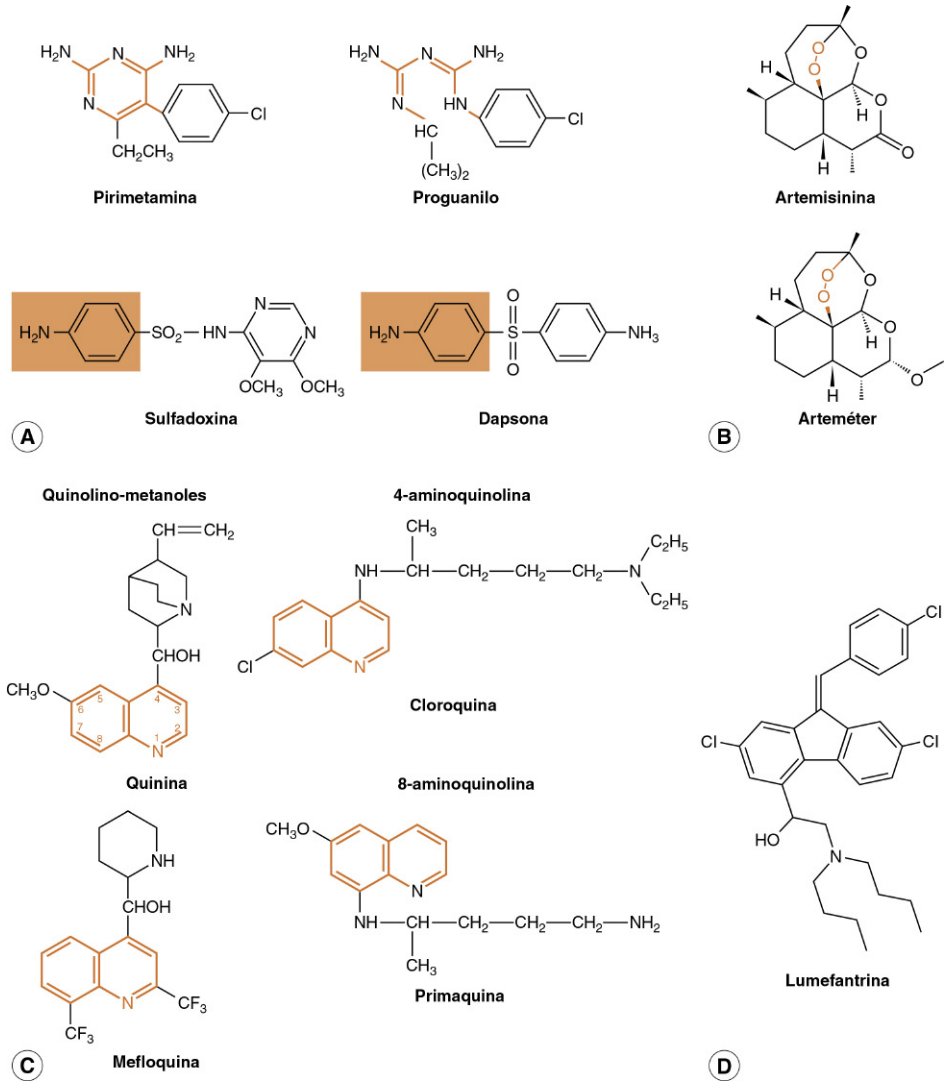


Fig. 54.2 Estructura de algunos antipalúdicos importantes. [**A**] Fármacos que actúan sobre la vía del ácido fólico del plasmodio. Los antagonistas del folato (pirimetamina, proguanilo) inhiben la dihidrofolato reductasa; la semejanza entre estos fármacos y la fracción de pteridina aparece resaltada en naranja. Las sulfonas (p. ej., dapsona) y las sulfamidas (p. ej., sulfadoxina) compiten con el ácido *p*-aminobenzoico por la dihidropteroato sintetasa (semejanza mostrada en el cuadro naranja; v. también capítulo 50). [**B**] La artemisinina y un derivado, el arteméter. Obsérvese la estructura de puente del endoperóxido (en naranja), que es crucial para su acción. [**C**] Algunos antipalúdicos derivados de la quinolona. La fracción de quinolina se muestra en naranja. [**D**] El arilo amino alcohol lumefantrina.

cloroquina es también un problema en expansión en muchas partes del mundo.

Administración y aspectos farmacocinéticos

La cloroquina se administra en general por vía oral, aunque el paludismo grave por *P. falciparum* puede tratarse mediante frecuentes inyecciones intramusculares o subcutáneas de pequeñas dosis o mediante infusión intravenosa continua. Tras la administración oral, la dosis es absorbida por completo, distribuyéndose ampliamente por los tejidos y concentrándose en los eritrocitos parasitados. La liberación a partir de los tejidos y de los eritrocitos infectados es lenta. El fármaco se metaboliza en el hígado y se excreta a través de la orina, el 70% como fármaco sin modificar y el 30% en forma de metabolitos. La eliminación es lenta, al tener la fase principal una semivida de 50 h y al persistir los residuos durante semanas o meses.

Efectos adversos

La cloroquina tiene pocos efectos cuando se administra con fines quimioprofilácticos. Sin embargo, pueden presentarse efectos adversos cuando se administran dosis más altas para tratar los ataques agudos de paludismo, entre los que se incluyen náuseas, vómitos, mareos y visión borrosa, cefalea y síntomas de urticaria. Además, las dosis altas han dado lugar, en ocasiones, a retinopatías y pérdida de audición. Las inyecciones de bolos intravenosos de cloroquina pueden causar hipotensión y, si se utilizan dosis altas, arritmias graves. La cloroquina se considera segura para su uso en mujeres embarazadas.

La **amodiaquina** ejerce una acción muy similar a la de la cloroquina. Fue retirada durante varios años debido al riesgo de inducción de agranulocitosis, pero en la actualidad ha sido reintroducida en varias áreas del mundo en las que la resistencia a la cloroquina es endémica.

QUININA

La **quinina** deriva de la corteza del quino *(Cinchona)*, también llamado árbol de la quina. Se ha utilizado para el tratamiento de las «fiebres» desde el siglo XVI, cuando los misioneros jesuitas llevaron la corteza de este árbol a Europa desde Perú. Es

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

un fármaco esquizonticida sanguíneo, eficaz contra las formas eritrocíticas de las cuatro especies de plasmodio (v. fig. 54.1, A), pero no tiene efecto alguno sobre las formas exoeritrocíticas ni sobre los gametocitos de *P. falciparum*. Su mecanismo de acción es el mismo que el de la cloroquina, aunque la quinina no se concentra tanto como la cloroquina en el plasmodio, de manera que en el proceso podrían estar implicados también otros mecanismos. Con la aparición y extensión de la resistencia a la cloroquina, la quinina es ahora el principal quimioterapéutico para *P. falciparum* en algunas partes del mundo. Entre las acciones farmacológicas sobre el tejido del huésped se incluyen una acción depresora del corazón, un ligero efecto oxitócico sobre el útero gestante, una acción levemente bloqueante sobre la unión neuromuscular y un débil efecto antipirético.

Existe cierto grado de resistencia a la quinina cuando se aumenta la expresión de transportadores que expulsan el fármaco del plasmodio.

Aspectos farmacocinéticos

La quinina se absorbe bien y suele administrarse por vía oral durante 7 días, aunque también puede administrarse mediante infusión intravenosa lenta en los casos de infecciones graves por *P. falciparum* y en pacientes que vomitan. Puede ser necesaria una dosis de carga, pero la administración en bolo intravenoso está contraindicada debido al riesgo de arritmias cardíacas. La semivida del fármaco es de 10 h; se metaboliza en el hígado y los metabolitos son excretados con la orina aproximadamente en 24 h.

Efectos adversos

La quinina tiene un sabor amargo y el cumplimiento del tratamiento por vía oral es a menudo deficiente.[3] Posee un efecto irritante sobre la mucosa gástrica y puede causar náuseas y vómitos. Si la concentración plasmática supera los 30-60 μmol/l, es probable que se registre el denominado «cinconismo», caracterizado por náuseas, mareo, acúfenos, cefalea y visión borrosa. Unos niveles plasmáticos excesivamente altos pueden también causar hipotensión, arritmias cardíacas y graves trastornos del sistema nervioso central (SNC), como delirio y coma.

Otras reacciones adversas infrecuentes que han sido referidas son depresión de la médula ósea (principalmente trombocitopenia) y reacciones de hipersensibilidad. La quinina puede estimular la liberación de insulina. En ocasiones, los pacientes con un nivel elevado de parasitismo por *P. falciparum* presentan niveles bajos de glucosa sanguínea por esta razón y también por el consumo de glucosa por parte del parásito. De ahí la dificultad que entraña el diagnóstico diferencial entre el coma causado por paludismo cerebral y el causado por hipoglucemia. Un resultado poco frecuente del tratamiento del paludismo con quinina, o de un uso errático e inadecuado de la quinina, es la fiebre de Blackwater, una enfermedad grave y en ocasiones mortal en la que la anemia hemolítica aguda se asocia a insuficiencia renal.

MEFLOQUINA

La mefloquina (v. fig. 54.2) es un compuesto esquizonticida activo contra *P. falciparum* y *P. vivax* (v. fig. 54.1, A); sin embargo, no tiene efecto sobre las formas hepáticas de los parásitos, de modo que el tratamiento de las infecciones por *P. vivax* ha de ir seguido de un curso de tratamiento con primaquina para erradicar los hipnozoítos. La mefloquina actúa de la misma manera que la quinina, y con frecuencia se combina con pirimetamina.

Plasmodium falciparum ha desarrollado resistencia a la mefloquina en algunas regiones, especialmente del sudeste de Asia, y se piensa que tienen su causa, como en el caso de la quinina, en un aumento de expresión en el parásito de los transportadores que expulsan el fármaco.

Aspectos farmacocinéticos y efectos adversos

La mefloquina se administra por vía oral y se absorbe rápidamente. Su acción es de presentación lenta y su semivida plasmática muy larga (de hasta 30 días), lo cual puede ser el resultado de un ciclo enterohepático o de almacenamiento tisular.

Cuando se utiliza la mefloquina para el tratamiento de ataques agudos, alrededor del 50% de los sujetos refieren trastornos digestivos. Pueden aparecer efectos secundarios transitorios sobre el SNC, como vértigo, confusión, disforia e insomnio, habiéndose referido algunos casos de conducción auriculoventricular aberrante y casos graves, aunque muy poco frecuentes, de enfermedades cutáneas. Es muy poco habitual que la mefloquina provoque reacciones neuropsiquiátricas graves. Está contraindicada en mujeres embarazadas o que puedan estarlo en los 3 meses siguientes al cese en la administración del fármaco, debido a su prolongada semivida y al desconocimiento de su verdadero potencial teratogénico. Cuando se utiliza como quimioprofiláctico, los efectos adversos suelen ser más leves, aunque el fármaco no debe utilizarse de este modo, salvo si existe un riesgo elevado de contraer paludismo resistente a la cloroquina.

LUMEFANTRINA

Este fármaco es un arilo amino alcohol relacionado con un compuesto más antiguo, la halofantrina, que ahora apenas se usa. La lumefantrina no se utiliza nunca en solitario, sino en combinación con **arteméter.** Su modo de acción consiste probablemente en que impide la desintoxicación del grupo hemo en el parásito. La farmacocinética de la combinación es compleja y, a este respecto, se remite al lector a Ezzet et al. (1998). Entre los efectos adversos de la combinación se cuentan síntomas digestivos y del SNC.

FÁRMACOS QUE AFECTAN AL METABOLISMO DEL FOLATO

Las sulfamidas y sulfonas, utilizadas como fármacos antibacterianos (v. capítulo 51), inhiben la síntesis de folato al competir con el ácido *p*-aminobenzoico. La pirimetamina y el proguanilo inhiben la dihidrofolato reductasa, que impide la utilización de folato en la síntesis de ADN. Utilizados conjuntamente, bloquean la vía del folato en diferentes puntos, actuando así de manera sinérgica.

La principal sulfamida utilizada en el tratamiento del paludismo es la **sulfadoxina** y la única sulfona que se emplea es la dapsona. En el capítulo 51 se aportan detalles sobre estos fármacos. Las sulfamidas y las sulfonas son activas frente a las formas eritrocíticas de *P. falciparum,* pero menos activas frente a las de *P. vivax;* no tienen actividad contra los esporozoítos y los hipnozoítos del plasmodio. La combinación pirimetamina-sulfadoxina ha sido ampliamente utilizada para los casos de paludismo resistente a la cloroquina, aunque en muchas áreas se han desarrollado también resistencias a esta combinación.

La pirimetamina es estructuralmente similar al fármaco antibacteriano **trimetoprim** (v. capítulo 51). El proguanilo presenta una estructura ligeramente diferente, pero su metabolito (activo) puede adoptar una configuración similar. Ambos fármacos tienen mayor afinidad por la enzima plasmódica que por la enzima humana. Poseen acción lenta frente a las formas eritrocíticas del parásito (v. fig. 54.1, A) y se cree que el proguanilo tiene un efecto adicional sobre la fase hepática inicial (v. 1a a 3a en fig. 54.1), pero no sobre los hipnozoítos de *P. vivax* (v. fig. 54.1, B). La pirimetamina se utiliza solamente en combinación con una sulfona o con una sulfamida.

[3]De ahí la invención de bebidas de sabor agradable que contienen el compuesto, como la conocida «agua tónica» que se bebe combinada con ginebra y otras bebidas.

Aspectos farmacocinéticos

La pirimetamina y el proguanilo se administran por vía oral y son bien absorbidos, aunque de manera lenta. La pirimetamina tiene una semivida plasmática de 4 días y las concentraciones plasmáticas «supresoras» eficaces pueden durar 14 días; se toma una vez a la semana. La semivida del proguanilo es de 16 h. Es un profármaco y se metaboliza en el hígado hasta constituir su forma activa, el cicloguanilo, que es excretado principalmente con la orina. Debe tomarse a diario.

Efectos adversos

Estos fármacos tienen pocos efectos adversos cuando se usan dosis terapéuticas. Dosis más altas de la combinación pirimetamina-dapsona pueden provocar graves reacciones, como anemia hemolítica, agranulocitosis e inflamación pulmonar. La combinación pirimetamina-sulfadoxina produce a veces graves reacciones cutáneas, discrasias sanguíneas y alveolitis alérgica; ya no se recomienda para la profilaxis. En dosis altas, la pirimetamina inhibe la hidrofolato reductasa de los mamíferos y causa *anemia megaloblástica* (v. capítulo 25). Si se utiliza este fármaco durante la gestación, deben administrarse suplementos de ácido fólico. La resistencia a los fármacos antifolato se debe a mutaciones puntuales en los genes que codifican la dihidrofolato reductasa del parásito.

PRIMAQUINA

La primaquina es una 8-aminoquinolina, un fármaco activo (casi el único entre los antipalúdicos disponibles para aplicación clínica) contra los hipnozoítos hepáticos (v. fig. 54.2). La **etaquina** y la tafenoquina son análogos de la primaquina; son más activos y se metabolizan más lentamente. Estos fármacos pueden dar lugar a una curación radical del paludismo por *P. vivax* o *P. ovale,* pues los parásitos tienen una fase latente en el hígado. La primaquina no afecta a los esporozoítos y no tiene acción, o tiene muy poca acción, frente a la fase eritrocítica del parásito. Sin embargo, posee acción gametocida y es el antipalúdico más eficaz en la prevención de la transmisión de las cuatro especies de plasmodio. Se utiliza casi siempre en combinación con otro fármaco, generalmente la cloroquina. La resistencia a la primaquina es inusual, aunque se dispone de datos sobre una menor sensibilidad de ciertas cepas de *P. vivax*. La farmacología de la primaquina y de fármacos similares ha sido revisada por Shanks et al. (2001).

Aspectos farmacocinéticos

La primaquina se administra por vía oral y es bien absorbida. Su metabolismo es rápido y, al cabo de 10-12 h, solo queda en el organismo una proporción muy pequeña del fármaco. La semivida es de 3-6 h. La tafenoquina se metaboliza más lentamente y, por consiguiente, tiene la ventaja de que puede administrarse semanalmente.

Efectos adversos

En la mayoría de los pacientes, la primaquina induce pocos efectos adversos si se utiliza en dosis terapéuticas normales. En ocasiones, se producen síntomas gastrointestinales relacionados con la dosis; dosis altas pueden causar metahemoglobinemia con cianosis.

La primaquina puede causar hemólisis en individuos con *deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa,* un trastorno metabólico genético ligado al cromosoma X (capítulo 11). Cuando está presente dicha deficiencia, los eritrocitos no son capaces de regenerar el NADPH, que se consume por los metabolitos oxidantes de la primaquina. Como consecuencia de ello, las funciones metabólicas de los eritrocitos se ven impedidas y se produce hemólisis. La deficiencia de la enzima se registra en un 15% de los varones de raza negra y es también bastante frecuente en otros grupos étnicos. Antes de administrar primaquina, es necesario valorar la actividad de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

ARTEMISININA Y COMPUESTOS RELACIONADOS

La importancia de los fármacos de este grupo radica en que, en muchas ocasiones, son la única opción para tratar la enfermedad causada por *P. falciparum* resistente. Estas sesquiterpeno lactonas son derivados de la planta *qing hao,* un remedio tradicional chino contra las «fiebres». El nombre científico atribuido a la planta por Linneo es *Artemisia.*[4] La artemisinina, extracto químico de escasa solubilidad obtenido a partir de la *Artemisia,* es un esquizonticida sanguíneo de acción rápida y eficaz en el tratamiento de los ataques agudos de paludismo (incluido el paludismo cerebral y el resistente a la cloroquina). Los derivados de la artemisinina, entre los que se encuentran el **artesunato** (un derivado hidrosoluble disponible en algunos países) y el **arteméter,** presentan mayor actividad y se absorben mejor. Los compuestos se concentran en los eritrocitos parasitados. Es probable que el mecanismo de acción consista en la inhibición de una ATPasa dependiente del Ca^{2+} del parásito (Eckstein-Ludwig et al., 2003) y que el «puente de endoperóxido» inusual de este fármaco (v. fig. 54.2) tenga que ser «activado» en presencia de hierro intracelular antes de que pueda desplegar su acción. Estos fármacos no tienen efecto sobre los hipnozoítos hepáticos. La artemisinina puede administrarse por vía oral, intramuscular o mediante supositorio, el arteméter por vía oral o intramuscular y el artesunato por vía intramuscular o intravenosa. Son absorbidos rápidamente y su distribución es amplia, convirtiéndose en el hígado en el metabolito activo dihidroartemisinina. La semivida de la artemisinina es de alrededor de 4 h, la del artesunato de 45 min y la del arteméter de 4-11 h.

Hay pocos efectos adversos. Se han comunicado bloqueo cardíaco transitorio, disminución del recuento de neutrófilos en sangre y breves episodios de fiebre. En estudios con animales, la artemisinina causa una inusual lesión en algunos núcleos del tronco del encéfalo, especialmente en los que intervienen en la función auditiva. Sin embargo, no se han referido incidencias de neurotoxicidad en humanos. Hasta el momento no se han presentado problemas de resistencia, pero hay datos recientes que indican que el parásito está perdiendo sensibilidad a estos fármacos en algunas partes del mundo. En estudios realizados en roedores, la artemisinina potenció los efectos de la mefloquina, la primaquina y la tetraciclina, y sus efectos se sumaron a los de la cloroquina y antagonizaron los de las sulfamidas y los de los antagonistas del folato. Por esta razón, los derivados de la artemisinina se utilizan con frecuencia combinados con otros antipalúdicos. Así, por ejemplo, se administran a menudo en combinación con lumefantrina.

En ensayos clínicos aleatorizados, las artemisininas han curado ataques de paludismo –incluido el paludismo cerebral– más rápidamente y con menos efectos adversos que otros agentes antipalúdicos. La artemisinina y sus derivados son eficaces contra *P. falciparum* resistente a múltiples fármacos en el África subsahariana y, en combinación con mefloquina, han demostrado su eficacia contra *P. falciparum* resistente a múltiples fármacos en el sudeste de Asia.

ATOVACUONA

La **atovacuona** es una hidroxinaftoquinona empleada en la profilaxis del paludismo y para tratar casos resistentes a otros fármacos. Actúa fundamentalmente inhibiendo la cadena

[4]Tras haber sido utilizado durante miles de años en China como extracto de hierbas para tratar las «fiebres», el compuesto activo artemisinina fue aislado por químicos chinos en 1972. Durante más de 10 años fue ignorado en Occidente, hasta que la OMS reconoció su importancia y, en 2002, la incluyó en la lista de «fármacos esenciales» de la OMS para el tratamiento del paludismo. Las hierbas en cuestión son conocidas por su amargor y su nombre deriva de *Artemisa,* esposa y hermana del rey de Halicarnaso en el siglo IV a. de C.; la profunda pena de Artemisa a la muerte del rey la llevó a mezclar las cenizas del difunto con todo lo que bebía para que estuviera amargo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

mitocondrial de transporte de electrones del parásito, posiblemente sustituyendo al sustrato natural ubiquinona. La atovacuona suele utilizarse en combinación con el fármaco antifolato proguanilo, ya que ambos actúan de manera sinérgica. Se desconoce el mecanismo subyacente a esta sinergia, pero es específico para esta pareja concreta de fármacos, ya que otros antifolatos o inhibidores del transporte de electrones no poseen dicho efecto sinérgico. En combinación con el proguanilo, la atovacuona es muy eficaz y bien tolerada. Se han referido pocos efectos adversos de este tratamiento combinado, aunque pueden registrarse dolor abdominal, náuseas y vómitos. Las mujeres en período de gestación o de lactancia no deben tomar atovacuona. La resistencia a dicho fármaco administrado por separado aparece rápidamente y se debe a una mutación puntual en el gen que codifica para el citocromo b. La resistencia al tratamiento combinado con atovacuona y proguanilo es menos corriente.

NUEVOS ANTIPALÚDICOS POTENCIALES

El paludismo ha sido etiquetado como «enfermedad reemergente» debido en gran medida a la continua aparición de cepas resistentes del parásito. La necesidad de desarrollar nuevos fármacos es imperiosa, y se han producido ciertos avances en este sentido tanto en la búsqueda de nuevas moléculas (v. Muregi et al., 2012; Tschan et al., 2012) como en la comprensión de los aspectos farmacocinéticos de los tratamientos de que se dispone en la actualidad (Na-Bangchang y Karbwang, 2009), lo que ha permitido el desarrollo de regímenes posológicos más eficaces. Pero probablemente el avance más importante haya sido la aplicación de la biología sintética para solucionar el problema de la producción de artemisinina. Sintetizar artemisinina mediante técnicas químicas convencionales es muy complicado, al igual que producirla en grandes cantidades. La utilización de levaduras modificadas genéticamente transfectadas con genes de *Artemisia* ha hecho posible producir grandes cantidades del precursor *ácido artemisínico,* que se puede convertir fácilmente en artemisinina (Paddon et al., 2013). Esta técnica innovadora servirá para aliviar la desesperante escasez de este fármaco.

Las expectativas de que finalmente se consiga una vacuna eficaz para el paludismo han aumentado extraordinariamente durante la pasada década, y algunas vacunas candidatas ya están siendo sometidas a pruebas sobre el terreno. Este tema excede el alcance de este capítulo, pero el lector interesado puede obtener más información en Schwarz et al. (2012) y Epstein y Richie (2013).

AMEBIASIS Y AMEBICIDAS

El principal microorganismo de nuestro interés dentro de este grupo es *Entamoeba histolytica,* el agente causal de la amebiasis, que se manifiesta como colitis grave (disentería) y, en ocasiones, en forma de abscesos hepáticos.

▼ La infección está presente en todo el mundo, pero se registra más a menudo en regiones de clima cálidos. Se estima que aproximadamente 500 millones de personas albergan esta enfermedad, registrándose entre 40.000 y 100.000 muertes anuales como resultado de la misma (Stanley, 2003). Se considera la segunda causa de muerte por enfermedades parasitarias en el mundo.

El microorganismo tiene un ciclo vital sencillo y el ser humano es el huésped principal. En general, la infección se extiende por una mala higiene y se produce por ingestión de quistes maduros, presentes en el agua o en la comida contaminada con heces humanas. Los quistes infecciosos pasan al colon, donde se desarrollan para formar los trofozoítos. Estos microorganismos con movilidad se adhieren a las células epiteliales del colon, utilizando una lectina que contiene galactosa, presente en la membrana celular del huésped. Allí, los trofozoítos se alimentan, se multiplican, se enquistan y salen al exterior con las heces, completándose así su ciclo vital. Algunos individuos son «portadores» asintomáticos y albergan el parásito sin desarrollar la enfermedad, aunque los quistes están presentes en sus heces y pueden infectar a otros individuos. Los quistes pueden sobrevivir fuera del cuerpo durante al menos una semana en un medio húmedo y fresco.

El trofozoíto causa la lisis de las células de la mucosa del colon (de modo que es «histolítico») mediante proteasas, *amebaporos* (péptidos que forman poros en las membranas celulares) o por inducción de apoptosis de la célula huésped. A continuación, el microorganismo invade la submucosa, donde secreta factores que modifican la

Antipalúdicos

- La **cloroquina** es un esquizonticida en sangre, que se concentra en el parásito e inhibe la hemo polimerasa. Activa por vía oral; su semivida es de 50 h. *Efectos adversos:* trastornos gastrointestinales, mareo y urticaria. Las inyecciones intravenosas en bolo pueden producir arritmias. En la actualidad la resistencia es frecuente.
- La **quinina** es un esquizonticida en sangre. Se administra por vía oral o intravenosa; su semivida es de 10 h. *Efectos adversos:* molestias digestivas, acúfenos, visión borrosa y, en dosis altas, arritmias y trastornos del sistema nervioso central. Habitualmente se aplica combinada con:
  - **Pirimetamina,** un antagonista de folato que actúa como esquizonticida hemático lento y activo por vía oral (semivida de 4 días) y uno de los dos siguientes:
  - **Dapsona,** una sulfona activa por vía oral (semivida de 24-48 h), o
  - **Sulfadoxina,** una sulfamida de acción prolongada (activa por vía oral; semivida de 7-9 días).
- El **proguanilo,** un antagonista de folato, es un esquizonticida hemático lento que también actúa sobre las formas hepáticas primarias de *P. vivax*. Activo por vía oral; su semivida es de 16 h.
- La **mefloquina** es un esquizonticida hemático activo frente a *P. falciparum* y *P. vivax* y actúa inhibiendo la hemo polimerasa del parásito. Activa por vía oral; su semivida es de 30 días. El comienzo de acción es lento. *Efectos adversos:* trastornos gastrointestinales, neurotoxicidad (p. ej., convulsiones) y problemas psiquiátricos.
- La **primaquina** es eficaz frente a los hipnozoítos hepáticos y también es activa frente a los gametocitos. Activa por vía oral; su semivida es de 36 h. Los *efectos adversos* son principalmente digestivos y, en dosis altas, causa metahemoglobinemia. Surge hemólisis en los sujetos con un déficit genético de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa en los eritrocitos.
- Actualmente, los derivados de la **artemisinina** se utilizan de manera generalizada, especialmente en combinación con otros fármacos, como la **lumefantrina.** Son esquizonticidas hemáticos de acción rápida, eficaces frente a *P. falciparum* y *P. vivax*.
- El **artesunato** es hidrosoluble y se puede aplicar por vía oral o mediante administración intravenosa, intramuscular o rectal. Los *efectos adversos* son infrecuentes. Hasta el momento la resistencia es poco frecuente.
- La **atovacuona** (combinada con **proguanilo**) se utiliza para la prevención y el tratamiento del paludismo agudo no complicado por *P. falciparum*. La combinación de fármacos es eficaz por vía oral. Se administra a intervalos regulares durante 3-4 días. *Efectos adversos:* diarrea, náuseas y vómitos. Se desarrolla rápidamente resistencia a la **atovacuona** si se administra en monoterapia.

respuesta del huésped que, de lo contrario, sería letal para el parásito. Este proceso provoca la característica diarrea sanguinolenta y dolor abdominal, aunque se registra una infección intestinal crónica en ausencia de disentería. En algunos individuos, se produce un *granuloma amebiano* (ameboma) en la pared intestinal. Los trofozoítos pueden también emigrar a través del tejido intestinal dañado hasta la sangre portal y de ahí al hígado, dando lugar al síntoma extraintestinal más frecuente de la enfermedad: los abscesos hepáticos amebianos.

El empleo de fármacos para tratar esta enfermedad depende en gran medida del lugar y del tipo de infección. Los fármacos de elección para las distintas formas de amebiasis son:

- **Metronidazol** (o **tinidazol**), seguido de **diloxanida** para la amebiasis intestinal invasiva que causa disentería amebiana aguda grave.
- Diloxanida para la amebiasis crónica.
- Metronidazol seguido de diloxanida para la amebiasis hepática.
- Diloxanida para el estado de portador.

Estos fármacos se utilizan a menudo combinados.

METRONIDAZOL

El metronidazol produce la muerte de los trofozoítos de *E. histolytica,* pero no tiene efecto sobre los quistes. Es el fármaco de elección para la amebiasis del intestino o del hígado, pero es menos eficaz contra los microorganismos presentes en la luz intestinal. El metronidazol es activado por microorganismos anaerobios y da lugar a un compuesto que daña el ADN, provocando la apoptosis del mismo.

El metronidazol suele administrarse por vía oral y se absorbe completamente y a gran velocidad. También se dispone de preparaciones rectales e intravenosas. Se distribuye rápidamente por los tejidos, alcanzando concentraciones elevadas en los líquidos orgánicos, incluido el líquido cefalorraquídeo. Una fracción se metaboliza y, en su mayor parte, es excretado con la orina.

Los efectos adversos son leves. El fármaco tiene un sabor metálico y amargo, pero es causa de pocos efectos adversos en dosis terapéuticas. Se han referido trastornos gastrointestinales menores, del mismo modo que síntomas del SNC como vértigo, cefalea y neuropatías sensoriales. El metronidazol provoca una reacción frente al alcohol similar a la del disulfiram (v. capítulo 49); su consumo debe por tanto evitarse de manera estricta. El fármaco no debe utilizarse durante el embarazo.

El tinidazol es similar al metronidazol por su mecanismo de acción y por sus efectos adversos, pero se elimina más lentamente, con una semivida de 12-14 h.

DILOXANIDA

La diloxanida y, más a menudo, un éster insoluble, el furoato de diloxanida, son los fármacos de elección para el paciente infectado asintomático. A menudo se administran como terapia de seguimiento después de haber corregido la enfermedad con metronidazol. Ambos fármacos tienen una acción amebicida directa, afectando a los parásitos antes del enquistamiento. El furoato de diloxanida se administra por vía oral y actúa sin ser absorbido. Puede llegar a producir efectos adversos gastrointestinales o de otra naturaleza, pero posee un excelente perfil de seguridad.

Entre otros fármacos utilizados en ocasiones se encuentra el antibiótico **paromomicina.**

TRIPANOSOMIASIS Y TRIPANOCIDAS

Los tripanosomas pertenecen al grupo de los protozoos flagelados patógenos. En África hay dos subtipos de *Trypanosoma brucei* (*rhodesiense* y *gambiense*) que provocan la enfermedad del sueño (denominada también tripanosomiasis africana humana). En América del Sur existe otra especie, *Trypanosoma cruzi,* que causa la *enfermedad de Chagas* (o tripanosomiasis americana). Aunque en 1960 la tripanosomiasis africana estaba prácticamente erradicada, ha vuelto a reaparecer. La OMS estima que en 2009 se produjeron unos 30.000 casos, y hay alrededor de 70 millones de personas que corren el riesgo de contraer la enfermedad del sueño. La forma más agresiva de la enfermedad es la provocada por *T. b. rhodesiense.* La diseminación de la tripanosomiasis africana se ve favorecida por los conflictos bélicos, la hambruna y el sida, que impiden una distribución adecuada de los medicamentos y provocan inmunodepresión en la población, pero pese a todo parece que la incidencia va en descenso. Hay también infecciones debidas a tripanosomas que afectan al ganado, con la consiguiente repercusión sobre la salud y el bienestar humano.

Fármacos utilizados en la amebiasis



La amebiasis se debe a la infección por *E. histolytica,* que causa disentería y absceso hepático. El microorganismo puede estar presente en una forma invasiva móvil o como quiste. Los principales fármacos son:

- El **metronidazol,** que se administra por vía oral (semivida de 7 h). Es activo frente a la forma invasiva en el intestino y el hígado, pero no contra los quistes. Efectos adversos (infrecuentes): trastornos digestivos y síntomas del sistema nervioso central. El **tinidazol** es similar.
- La **diloxanida,** que se administra por vía oral sin efectos adversos graves, es activa, mientras no se absorba, contra la forma no invasiva en el tubo digestivo.

▼ El vector de la tripanosomiasis africana es la mosca tsé-tsé. En ambos tipos de enfermedad, existe una lesión local inicial en el punto de entrada, que puede (en el caso del *T. b. rhodesiense*) desarrollarse causando un *chancro* doloroso (úlcera o llaga). A continuación, al entrar el parásito en el sistema hemolinfático, se registran brotes de parasitemia y fiebre. Los parásitos y las toxinas que liberan en la segunda fase de la enfermedad causan daño orgánico. Ello se manifiesta en la llamada «enfermedad del sueño», cuando los parásitos llegan al SNC y causan somnolencia y deterioro neurológico progresivo. Si no se tratan, estas infecciones son mortales.

T. cruzi se transmite a través de otros insectos hematófagos, como las «chinches besuconas». Las fases iniciales de la infección son parecidas, pero los parásitos producen lesiones cardíacas y musculares, y en algunas ocasiones hepáticas, esplénicas, óseas o intestinales. Hay muchos individuos que padecen infecciones crónicas, pero la tasa de curación es buena si el tratamiento se inicia inmediatamente después de la infección.

Los principales fármacos empleados para la enfermedad del sueño africana son la **suramina** (con la **pentamidina** como alternativa) en la fase hemolinfática de la enfermedad, el arsenical **melarsoprol** para la fase tardía con afectación del SNC, y la **eflornitina** (v. Burchmore et al., 2002; Burri y Brun, 2003). Todos presentan toxicidad. El **nifurtimox,** la eflornitina y el **benznidazol** se utilizan en la enfermedad de Chagas: sin embargo, no existe un tratamiento totalmente eficaz para esta forma de tripanosomiasis.

SURAMINA

La suramina fue introducida en el tratamiento de la tripanosomiasis en 1920. El fármaco se une firmemente a las proteínas plasmáticas del huésped y el complejo resultante entra por endocitosis en el tripanosoma, desde donde es liberado por acción de las proteasas lisosómicas. Inhibe enzimas esenciales del parásito, induciendo la gradual destrucción de sus orgánulos, de modo que los microorganismos son eliminados de la circulación tras un corto intervalo de tiempo.

El fármaco se administra por inyección intravenosa lenta. La concentración en sangre disminuye rápidamente durante las

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

primeras horas y después más lentamente a lo largo de los días siguientes. Durante 3-4 meses permanece una concentración residual. La suramina tiende a acumularse en los fagocitos mononucleares y en las células del túbulo proximal del riñón.

Los efectos adversos son frecuentes. La suramina es relativamente tóxica, especialmente en pacientes malnutridos, siendo el riñón el principal órgano afectado. Se han referido otros muchos efectos adversos de desarrollo lento, entre ellos atrofia óptica, insuficiencia suprarrenal, exantema cutáneo, anemia hemolítica y agranulocitosis. Una pequeña proporción de individuos muestran una reacción idiosincrásica inmediata a la inyección de suramina, que puede consistir en náuseas, vómito, choque, convulsiones y pérdida de consciencia.

PENTAMIDINA

La pentamidina tiene acción tripanocida directa *in vitro*. Es captada rápidamente por los parásitos a través de un transportador de alta afinidad dependiente de energía y se cree que interactúa con su ADN. El fármaco se administra por vía intravenosa o mediante inyección intramuscular profunda, generalmente a diario durante 10-15 días. Tras la absorción a partir del punto de inyección, se une fuertemente a los tejidos (especialmente al renal) y es eliminada con lentitud, excretándose solo un 50% de la dosis a lo largo de 5 días. Concentraciones bastante elevadas del fármaco persisten en los riñones, el hígado y el bazo durante varios meses, pero sin atravesar la barrera hematoencefálica. También es activa en la neumonía por *Pneumocystis* (capítulo 51). Su utilidad se ve limitada por sus efectos adversos: descenso inmediato de la presión arterial, con taquicardia, disnea y vómitos y, más tarde, intoxicación grave, con deterioro renal y hepático, discrasias sanguíneas e hipoglucemia.

MELARSOPROL

▼Se trata de un compuesto orgánico arsenical que se utiliza principalmente cuando se encuentra afectado el SNC. Se administra por vía intravenosa y, a concentraciones elevadas, entra en el SNC, donde puede acabar con el parásito. Es un fármaco de elevada toxicidad que produce numerosos efectos adversos, entre ellos encefalopatía y, en ocasiones, muerte inmediata. Por tal razón, se administra únicamente bajo estricta supervisión.

EFLORNITINA

▼La eflornitina inhibe la enzima ornitina descarboxilasa del parásito. Muestra buena actividad frente al *T. b. gambiense* y se utiliza como refuerzo del melarsoprol, aunque por desgracia tiene actividad limitada frente al *T. b. rhodesiense*. Son frecuentes los efectos secundarios, que además pueden ser graves, aunque remiten rápidamente cuando se interrumpe el tratamiento.

Existe una necesidad urgente de nuevos fármacos para el tratamiento de las infecciones por tripanosomas debido, en parte, a la toxicidad de los fármacos existentes y, en parte, al desarrollo de resistencias farmacológicas. Hay razones para el optimismo, y es de esperar que a medio plazo se disponga de nuevos fármacos y modalidades de tratamiento (Barrett, 2010; Brun et al., 2011).

OTRAS INFECCIONES PROTOZOARIAS Y FÁRMACOS UTILIZADOS PARA TRATARLAS

LEISHMANIOSIS

Los microorganismos del género *Leishmania* son protozoos flagelados, y la enfermedad que provocan, la *leishmaniosis*, es transmitida por mosquitos flebótomos. Según las cifras publicadas por la OMS en 2013, la incidencia de la enfermedad va en aumento, y se registran 1,3 millones de nuevos casos y entre 20.000 y 30.000 muertes cada año como consecuencia de la misma. El aumento de los desplazamientos internacionales ha hecho que la enfermedad se haya propagado a nuevas zonas, y en la actualidad se están detectando casos de infección oportunista (especialmente entre pacientes con sida).

▼El vector es la hembra del mosquito flebótomo. En el intestino de los insectos infectados, el parásito se encuentra en forma flagelada (promastigoto), mientras que en los huéspedes mamíferos se encuentra en forma no flagelada (amastigoto) en el interior de los fagocitos mononucleares. Los parásitos se multiplican en el interior de estas células en fagolisosomas modificados. Mediante el despliegue de una serie de estrategias (Singh et al., 2012), promueven la producción de citocinas Th2 y alteran los sistemas microbicidas del macrófago para poder sobrevivir. Los amastigotos se multiplican y, finalmente, la célula infectada libera una nueva generación de parásitos en el sistema hemolinfático, desde donde pueden infectar nuevos macrófagos y tal vez otras células.

Hay diferentes especies de *Leishmania* repartidas entre diversas zonas geográficas, cada una de las cuales da lugar a distintas manifestaciones clínicas (v. tabla 54.1). Entre las presentaciones más típicas se encuentran:

- *Forma cutánea,* que se manifiesta en forma de un chancro de aspecto repulsivo («botón de oriente», «úlcera del chiclero» y otras denominaciones) que puede desaparecer espontáneamente, pero dejando en algunas ocasiones cicatrices. Es la forma más frecuente y es propia de toda América, algunos países mediterráneos y ciertas regiones de Asia central.
- *Forma mucocutánea* («espundia» y otras denominaciones), que se presenta en forma de grandes úlceras de las membranas mucosas de la boca, la nariz y la garganta; la mayoría de los casos se dan en América del Sur.
- *Forma visceral* («kala-azar» y otras denominaciones), grave, en que el parásito se disemina por vía hematógena y da lugar a hepatomegalia, esplenomegalia, anemia y fiebre intermitente. Esta forma es propia del subcontinente indio y de África occidental.

Los fármacos más importantes que se utilizan para el tratamiento de la leishmaniosis visceral son los compuestos de antimonio pentavalente, como el **estibogluconato sódico** y la pentamidina, así como la **anfotericina** (v. capítulo 53), que algunas veces se emplea como tratamiento de seguimiento. La **miltefosina,** un fármaco antitumoral, se utiliza también en algunos países (no en el Reino Unido) en forma de **antimoniato de meglumina.**

El estibogluconato sódico se administra por vía intramuscular o por inyección intravenosa lenta durante una tanda de tratamiento de 10 días. Es eliminado rápidamente con la orina (se excreta el 70% del fármaco en 6 h). Puede ser necesario más de un ciclo de tratamiento.

Entre los efectos adversos se cuentan anorexia, vómitos, bradicardia e hipotensión. Es posible que se presenten tos y dolor subesternal durante la infusión intravenosa. Son frecuentes las hepatitis y las pancreatitis reversibles. El mecanismo de acción del estibogluconato sódico no está claro, aunque es posible que el fármaco incremente la producción de radicales libres tóxicos de oxígeno en el parásito.

La miltefosina (hexadecilfosfocolina) también es eficaz en el tratamiento de la leishmaniosis cutánea y visceral. El fármaco puede administrarse por vía oral y es bien tolerado. Los efectos secundarios son leves e incluyen náuseas y vómitos. *In vitro,* el fármaco induce fragmentación del ADN y apoptosis en los parásitos.

Pueden administrarse otros fármacos, como algunos antibióticos y antifúngicos, junto con los agentes anteriormente mencionados. Es posible que tengan alguna acción sobre el parásito por sí solos, pero su principal utilidad consiste en el control de la propagación de infecciones secundarias.

La resistencia a los fármacos de los que se dispone en la actualidad, especialmente a los compuestos de antimonio pentavalente (debido posiblemente a un aumento de la expresión de las bombas expulsoras de antimonio), constituye un grave problema, sin que existan por el momento posibilidades de desarrollo a corto plazo de una vacuna. La farmacología de los medicamentos disponibles en la actualidad y las perspectivas futuras han sido revisadas por Singh et al. (2012).

TRICOMONIASIS

El principal microorganismo del género *Trichomonas* que produce enfermedad en el ser humano es *T. vaginalis.* Las cepas virulentas causan inflamación de la vagina y, en ocasiones, de la uretra en hombres. El principal fármaco utilizado en el tratamiento es el metronidazol (capítulo 51), aunque las resistencias a este fármaco se hallan en aumento. Dosis altas de tinidazol también son eficaces, con escasos efectos secundarios.

GIARDIASIS

Giardia lamblia coloniza el tubo digestivo en su forma de trofozoíto y los quistes salen al exterior con las heces. A continuación la infección se extiende por la ingestión de alimentos o agua contaminados con materia fecal que contenga quistes. Está presente en todo el mundo y no son infrecuentes las epidemias causadas por malas condiciones higiénicas. El metronidazol es el fármaco de elección y el tratamiento suele ser muy eficaz. Como alternativa, pueden utilizarse el tinidazol y la **mepacrina.**

TOXOPLASMOSIS

El gato es el huésped definitivo de *Toxoplasma gondii,* un miembro patógeno de este grupo de microorganismos (es decir, es el único huésped en el que pueden desarrollar el ciclo sexual). Elimina los quistes infecciosos a través de sus heces. El ser humano puede convertirse, sin darse cuenta, en huésped intermediario, albergando la forma asexual del parásito. Los quistes ingeridos se desarrollan y dan lugar a esporozoítos, después a trofozoítos y, finalmente, se enquistan en los tejidos. En la mayoría de los individuos, la enfermedad es asintomática o autolimitada, aunque las infecciones intrauterinas pueden dañar gravemente al feto en desarrollo y puede causar una infección generalizada mortal en pacientes inmunodeprimidos, por ejemplo, individuos con sida, en los que puede registrarse encefalitis toxoplásmica. En el ser humano, *T. gondii* infecta numerosos tipos de células y tiene una fase de replicación extremadamente virulenta.

El tratamiento de elección consiste en la combinación pirimetamina-sulfadiacina (que debe evitarse en mujeres embarazadas); la combinación trimetoprim-**sulfametoxazol** (cotrimoxazol, v. capítulo 51) o combinaciones de pirimetamina con **clindamicina**, **claritromicina** o **azitromicina** (v. capítulo 51) han arrojado resultados prometedores.

NEUMOCISTOSIS

Identificado por primera vez en 1909, *Pneumocystis jirovecii* (anteriormente conocido como *P. carinii;* v. también capítulo 53) comparte aspectos estructurales con protozoos y hongos. Los últimos estudios lo clasifican como hongo. Considerado en el pasado un microorganismo ampliamente extendido, pero en gran parte inocuo, en la actualidad se le reconoce como causa importante de infecciones oportunistas en pacientes inmunodeprimidos. Es frecuente en el sida, en el que la neumonía por *P. jirovecii* es a menudo el síntoma de presentación, así como una causa importante de muerte.

El **cotrimoxazol** en dosis altas (capítulo 50) es el fármaco de elección en los casos graves, siendo una alternativa la pentamidina parenteral. El tratamiento de formas más leves de la enfermedad (o profilaxis) puede abordarse mediante atovacuona o las combinaciones trimetoprim-dapsona y clindamicina-primaquina.

DESARROLLOS FUTUROS

Este campo constituye un reto mundial de gran magnitud, y cada especie plantea problemas específicos para el diseño de nuevos fármacos antiprotozoarios.

Las iniciativas transnacionales (p. ej., la Medicines for Malaria Venture o el Institute for OneWorld Health) son, en la actualidad, las entidades más significadas en el desarrollo de nuevos medicamentos para las enfermedades protozoarias. Sin embargo, el problema no es simplemente la ausencia de nuevos fármacos: por razones económicas, los países y las poblaciones más afectados carecen a menudo de una infraestructura eficaz para la distribución y la administración segura de los fármacos que ya poseemos. Los prejuicios culturales, las guerras civiles, la hambruna, la circulación de fármacos defectuosos o falsificados, la sequía y las catástrofes naturales también exacerban el alcance de este problema.

BIBLIOGRAFÍA Y LECTURAS RECOMENDADAS

Interacciones parásito-huésped

Brenier-Pinchart, M.-P., Pelloux, H., Derouich-Guergour, D., et al., 2001. Chemokines in host–parasite interactions. Trends Parasitol. 17, 292-296. (*Good review of role of immune system*)

Paludismo

Baird, J.K., 2005. Effectiveness of antimalarial drugs. N. Engl. J. Med. 352, 1565-1577. (*An excellent overview covering many aspects of drug therapy, drug resistance and the socioeconomic factors affecting the treatment of this disease – thoroughly recommended*)

Butler, A.R., Khan, S., Ferguson, E., 2010. A brief history of malaria chemotherapy. J. R. Coll. Phys. Edinb. 40, 172-177. (*Deals with the subject from a historical perspective beginning with the discovery of quinine and including recent developments in artemisinin synthesis. Good overview*)

Eckstein-Ludwig, U., Webb, R.J., Van Goethem, I.D., et al., 2003. Artemisinins target the SERCA of Plasmodium falciparum. Nature 424, 957-961. (*Research paper that elucidates the site of action of artemisinin drugs*)

Epstein, J.E., Richie, T.L., 2013. The whole parasite, pre-erythrocytic stage approach to malaria vaccine development: a review. Curr. Opin. Infect. Dis. 26, 420-428. (*A largely optimistic assessment of the successes of a novel malaria candidate vaccine. Fascinating reading*)

Ezzet, F., Mull, R., Karbwang, J., 1998. Population pharmacokinetics and therapeutic response of CGP 56697 (artemether + benflumetol) in malaria patients. Br. J. Clin. Pharmacol. 46, 553-561. (*Deals with the pharmacokinetics of this increasingly important combination therapy*)

Fidock, D.A., Rosenthal, P.J., Croft, S.L., et al., 2004. Antimalarial drug discovery: efficacy models for compound screening. Nat. Rev. Drug Discov. 3, 509-520. (*Useful review dealing with mechanisms of antimalarial drug action and new concepts for screening future candidates*)

Foley, M., Tilley, L., 1997. Quinoline antimalarials: mechanisms of action and resistance. Int. J. Parasitol. 27, 231-240. (*Good, short review; useful diagrams*)

Greenwood, B.M., Fidock, D.A., Kyle, D.E., et al., 2008. Malaria: progress, perils, and prospects for eradication. J. Clin. Invest. 118, 1266-1276. (*Good overview of the disease, its current and future treatment*)

Lanteri, C.A., Johnson, J.D., Waters, N.C., 2007. Recent advances in malaria drug discovery. Recent. Pat. Antiinfect. Drug Discov. 2, 95-114. (*This comprehensive review focuses mainly upon chemical leads but also has a good section on drug targets and ways of optimising existing therapies*)

Muregi, F.W., Wamakima, H.N., Kimani, F.T., 2012. Novel drug targets in malaria parasite with potential to yield antimalarial drugs with long useful therapeutic lives. Cur. Pharm. Des. 18, 3505-3521. (*Good account of anti-malarial pharmacology and how their usage might be improved*)

Na-Bangchang, K., Karbwang, J., 2009. Current status of malaria chemotherapy and the role of pharmacology in antimalarial drug research and development. Fund. Clin. Pharmacol. 23, 387-409. (*Excellent overview of the whole area stressing the contribution that pharmacology makes to the development of new drugs. Highly recommended*)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

O'Brien, C., 1997. Beating the malaria parasite at its own game. Lancet 350, 192. (*Clear, succinct coverage of mechanisms of action and resistance of current antimalarials and potential new drugs; useful diagram*)

Odeh, M., 2001. The role of tumour necrosis factor-alpha in the pathogenesis of complicated falciparum malaria. Cytokine 14, 11-18.

Paddon, C.J., Westfall, P.J., Pitera, D.J., et al., 2013. High-level semi-synthetic production of the potent antimalarial artemisinin. Nature 25, 528-532. (*The use of synthetic biology techniques to produce artemesinic acid in yeast so that the global supply of artemisinin can be increased. A real tour de force*)

Shanks, G.D., Kain, K.C., Keystone, J.S., 2001. Malaria chemoprophylaxis in the age of drug resistance. II. Drugs that may be available in the future. Clin. Infect. Dis. 33, 381-385. (*A useful look ahead to new drugs*)

Schwartz, L., Brown, G.V., Genton, B., Moorthy, V.S., 2012. A review of malaria vaccine clinical projects based on the WHO rainbow table. Mal. J. 11, 11.

Tschan, S., Kremsner, P.G., Mordmuller, B., 2012. Emerging drugs for malaria. Exp. Opin. Emerg. Drugs 17, 319-333. (*A critical account of the development of novel anti-malarials*)

Amebiasis

Haque, R., Huston, C.D., Hughes, M., et al., 2003. Amebiasis. N. Engl. J. Med. 348, 1565-1573. (*Good review; concentrates on the pathogenesis of the disease but has a useful table of drugs and their side effects*)

Stanley, S.L., 2001. Pathophysiology of amoebiasis. Trends Parasitol. 17, 280-285. (*A good account of the human disease that incorporates some results from animal models also*)

Stanley, S.L., 2003. Amoebiasis. Lancet 361, 1025-1034. (*Comprehensive and easy-to-read account of this disease, covering all aspects from diagnosis to treatment. Excellent*)

Tripanosomiasis

Aksoy, S., Gibson, W.C., Lehane, M.J., 2003. Interactions between tsetse and trypanosomes with implications for the control of trypanosomiasis. Adv. Parasitol. 53, 1-83. (*A very substantial and comprehensive article covering the biology of the tsetse fly, which also discusses alternative methods from controlling the insect population. Less good on drug therapy, but if you are interested in the biology of the insect vector of trypanosomiasis, then this is for you*)

Barrett, M.P., 2010. Potential new drugs for human African trypanosomiasis: some progress at last. Curr. Opin. Infect. Dis. 23, 603-608. (*An account of the pharmacology of current trypanicides and ways in which their usage might be improved. Discusses how new agents might be developed using (for example) a systems biology approach*)

Brun, R., Don, R., Jacobs, R.T., Wang, M.Z., Barrett, M.P., 2011. Development of novel drugs for human African trypanosomiasis. Fut. Microbiol. 6, 677-691.

Burchmore, R.J., Ogbunude, P.O., Enanga, B., Barrett, M.P., 2002. Chemotherapy of human African trypanosomiasis. Curr. Pharm. Des. 8, 256-267. (*Very good concise article; nice discussion of future therapeutic possibilities*)

Burri, C., Brun, R., 2003. Eflornithine for the treatment of human African trypanosomiasis. Parasitol. Res. 90 (Suppl. 1), S49-S52. (*The title is self-explanatory*)

Denise, H., Barrett, M.P., 2001. Uptake and mode of action of drugs used against sleeping sickness. Biochem. Pharmacol. 61, 1-5. (*Good coverage of drug therapy*)

Gehrig, S., Efferth, T., 2008. Development of drug resistance in *Trypanosoma brucei rhodesiense* and *Trypanosoma brucei gambiense*. Treatment of human African trypanosomiasis with natural products (Review). Int. J. Mol. Med. 22, 411-419. (*Good overview of drug therapy including sections on mechanisms of drug resistance*)

Keiser, J., Stich, A., Burri, C., 2001. New drugs for the treatment of human African trypanosomiasis: research and development. Trends Parasitol 17, 42-49. (*Excellent review on an increasingly threatening disease*)

Legros, D., Ollivier, G., Gastellu-Etchegorry, M., et al., 2002. Treatment of human African trypanosomiasis – present situation and needs for research and development. Lancet Infect. Dis. 2, 437-440.

Leishmaniosis

Handman, E., Bullen, D.V.R., 2002. Interaction of *Leishmania* with the host macrophage. Trends Parasitol. 18, 332-334. (*Very good article describing how this parasite colonises macrophages and evades intracellular killing; easy to read*)

Kumari, S., Kumar, A., Samant, M., et al., 2008. Discovery of novel vaccine candidates and drug targets against visceral leishmaniasis using proteomics and transcriptomics. Curr. Drug Targets 9, 938-947. (*Reviews the use of sophisticated bioinformatic tools to facilitate the development of new vaccines*)

Mishra, J., Saxena, A., Singh, S., 2007. Chemotherapy of leishmaniasis: past, present and future. Curr. Med. Chem. 14, 1153-1169. (*Self-explanatory title!*)

Singh, N., Kumar, M., Singh, R.K., 2012. Leishmaniasis: current status of available drugs and new potential drug targets. As. Pac. J. Trop. Med. 5, 485-497. (*Excellent article dealing with the use of drugs to combat leishmaniasis. Also deals with resistance mechanisms in some detail. Highly recommended*)

Neumonía por *Pneumocystis*

Warren, E., George, S., You, J., Kazanjian, P., 1997. Advances in the treatment and prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia. Pharmacotherapy 17, 900-916.

Recursos útiles en Internet

<http://malaria.who.int/>. (*The WHO home page containing the major information on malaria – a terrific starting point for further investigation. Other who.int sites cover trypanosomiasis, leishmaniasis and other important protozoal diseases*)

<www.mmv.org/>. (*The Web page of the Medicines for Malaria Venture, a private–public partnership established to bring together funding and expertise from a number of sources to tackle malaria*)

<www.oneworldhealth.org>. (*The Web page of the visionary 'non-profit pharmaceutical company', with details of their current programmes dealing with global health issues*)

55 Antihelmínticos

RESUMEN

Unos 2.000 millones de personas en el mundo padecen *helmintiasis*, infestaciones producidas por diversas especies de parásitos *helmintos* (gusanos). Los habitantes de países tropicales o subtropicales de renta baja están expuestos a mayor riesgo; los niños se suelen infestar al nacer y pueden seguir infestados durante toda su vida. La helmintiasis es a menudo coendémica con el paludismo, la TB o la infección por VIH/sida, lo que puede resultar abrumador e interferir en las campañas de vacunación. Las consecuencias clínicas son variables: por ejemplo, las infestaciones por gusanos filiformes provocan principalmente malestar, mientras que otras, como la *esquistosomiasis (bilharziasis)* o la uncinariasis, están asociadas a morbilidad importante. Las helmintiasis son un problema incluso mayor en medicina veterinaria, porque afectan tanto a mascotas como a animales de granja. En ciertas partes del mundo, la *fasciolosis* causa importantes pérdidas de ganado. Dada su prevalencia y su significación económica, el tratamiento farmacológico de las helmintiasis tiene una gran importancia terapéutica práctica.

INFESTACIONES POR HELMINTOS

Los helmintos comprenden dos grandes grupos: los *nematelmintos* (nematodos o gusanos redondos) y los *platelmintos* (gusanos planos). Este último grupo se subdivide en *trematodos* (duelas) y *cestodos*. Se han identificado casi 350 especies de helmintos en los seres humanos y la mayor parte de ellos colonizan el tubo digestivo. La distribución y la incidencia en el ámbito mundial de las helmintiasis han sido revisadas por Lustigman et al. (2012).

Los helmintos tienen un complejo ciclo vital, que a menudo implica a varias especies huésped. Las infestaciones pueden producirse de muchas formas; la mala higiene es un factor contribuyente esencial. Muchos de ellos penetran por vía oral a través del agua no purificada o por ingerir carne mal cocinada de animales o peces infectados. Sin embargo, otros penetran por la piel tras un corte, una picadura de insecto o incluso tras nadar o caminar sobre un terreno infectado. Los seres humanos suelen ser el huésped *primario* (o *definitivo*) de las infestaciones por helmintos, de modo que albergan las formas reproductivas sexuales maduras. Los huevos o larvas salen posteriormente del cuerpo e infectan a un huésped *secundario (intermediario)*. En algunos casos los huevos o larvas pueden persistir dentro del huésped humano y convertirse en *quistes,* cubiertos por tejido de granulación y ocasionando la *cisticercosis*. Las larvas enquistadas se alojan en los músculos y las vísceras y, con consecuencias más graves, en el ojo o el cerebro.

Aproximadamente unas 20 especies de helmintos se consideran clínicamente importantes y se incluyen dentro de dos categorías fundamentales: aquellas en las que el gusano vive dentro del tubo digestivo del huésped y aquellas en las que el gusano vive en otros tejidos dentro del organismo del huésped.

Los principales ejemplos de helmintos intestinales son:

- *Tenias (cestodos): Taenia saginata, Taenia solium, Hymenolepis nana* y *Diphyllobothrium latum*. En Asia, África y zonas de América, alrededor de 85 millones de personas albergan alguna de estas especies de tenias. Solo las dos primeras es posible encontrarlas en Reino Unido. Los huéspedes intermedios habituales de las tenias más frecuentes (*T. saginata* y *T. solium*) son las vacas y los cerdos. Los seres humanos se infectan al comer carne cruda o poco cocinada que contiene las larvas, que se han enquistado en el tejido muscular del animal. *H. nana* puede aparecer tanto en la fase adulta (helminto intestinal) como en la larvaria en el mismo huésped, que puede consistir en un ser humano o un roedor, aunque también pueden ser huéspedes intermedios algunos insectos (pulgas, carcoma). La infestación es habitualmente asintomática. *D. latum* tiene dos huéspedes intermedios secuenciales, un crustáceo de agua dulce y un pez de agua dulce. Los seres humanos se infectan por comer pescado crudo o poco cocinado que contiene las larvas.
- *Nematodos intestinales: Ascaris lumbricoides* (lombriz común), *Enterobius vermicularis* (denominado oxiuro en EE. UU.), *Trichuris trichiura* (tricocéfalo), *Strongyloides stercoralis, Necator americanus* y *Ancylostoma duodenale* (uncinaria). Una vez más, la carne poco cocinada o los alimentos contaminados son una causa importante de infestación por gusanos redondos, oxiuros y tricocéfalos, mientras que las infestaciones por gusanos de tipo uncinaria se suelen adquirir cuando las larvas atraviesan la piel. La pérdida de sangre intestinal es una causa habitual de anemia en regiones en las que las uncinarias son endémicas.

Los principales ejemplos de helmintos que viven en otros tejidos del huésped son los siguientes:

- *Trematodos: Schistosoma haematobium, Schistosoma mansoni* y *Schistosoma japonicum*. Producen *esquistosomiasis* (bilharziasis). Los helmintos adultos de ambos sexos viven y se aparean en las venas o vénulas de la pared intestinal o la vejiga. La hembra pone huevos que pasan a la vejiga o el intestino y que originan inflamación de estos órganos, induciendo hematuria en el primer caso y, ocasionalmente, pérdida de sangre con las heces en el segundo. Los huevos se incuban en agua después de ser expulsados del cuerpo y entran en el huésped secundario, una especie concreta de caracol. Después de un período de desarrollo en este huésped, surgen *cercarias* que nadan libremente. Estas pueden infectar a los seres humanos penetrando en la piel. Alrededor de 200 millones de personas se infectan con uno u otro esquistosoma.
- *Nematodos tisulares: Trichinella spiralis, Dracunculus medinensis (dracúnculo)* y filarias, que incluyen *Wuchereria bancrofti, Loa loa, Onchocerca volvulus* y *Brugia malayi*. Las filarias adultas viven en los ganglios linfáticos, en el tejido conjuntivo o en el

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

mesenterio del huésped y producen embriones vivos o *microfilarias*, que se dirigen hacia el torrente sanguíneo y pueden ser ingeridos por mosquitos u otros insectos picadores. Después de un período de desarrollo en este huésped secundario, las larvas pasan a las piezas bucales del insecto y reinfectan a la siguiente víctima. Las filariasis importantes se deben a *Wuchereria* o *Brugia*, que ocasionan *elefantiasis* con ingente inflamación de las piernas. Otras enfermedades relacionadas son la *oncocercosis*, en la que la presencia de microfilarias en el ojo da lugar a la «ceguera de los ríos» (una causa destacada y prevenible de ceguera en África y Latinoamérica) y la *loiasis*, en la que las microfilarias provocan inflamación de la piel y otros tejidos. *Trichinella spiralis* produce la triquinosis; las larvas del helminto hembra vivíparo del intestino migran hacia el músculo esquelético, donde se enquistan. En la *dracunculosis*,[1] larvas de *D. medinensis* liberadas por crustáceos en pozos y abrevaderos son ingeridas y migran al tubo digestivo, donde maduran y se aparean en los tejidos; la hembra grávida migra posteriormente a los tejidos subcutáneos de la pierna o el pie y puede asomar a través de una úlcera cutánea. El helminto puede tener hasta 1 m de longitud y tiene que ser extraído quirúrgicamente o mediante enroscado mecánico lento del helminto alrededor de un palo en un período de varios días.

- *Equinococos:* se trata de cestodos de especies de *Echinococcus*. Son cestodos para los cuales los cánidos son los huéspedes primarios y las ovejas los huéspedes intermedios. La fase intestinal, primaria, no tiene lugar en los seres humanos, aunque en ciertas circunstancias actúan como huésped intermedio, en cuyo caso las larvas se desarrollan en *quistes hidatídicos* en los tejidos, a veces con consecuencias mortales.

Algunos nematodos que habitualmente viven en el tubo digestivo de los animales pueden infectar a los seres humanos y penetrar en los tejidos. Una infestación cutánea, denominada *erupción serpiginosa* o *larva migratoria cutánea,* está producida por las larvas de las uncinarias del perro y el gato que suelen introducirse por el pie. La larva migratoria visceral se debe a las larvas de las lombrices del gato y el perro del género *Toxocara*.

FÁRMACOS ANTIHELMÍNTICOS

En el siglo XX se descubrieron los primeros antihelmínticos eficaces, que, conteniendo metales tóxicos, como el arsénico *(atoxil)* o el antimonio *(tártaro emético),* se utilizaron para tratar las infestaciones por tripanosomas y esquistosomas.

Los actuales fármacos antihelmínticos actúan, bien paralizando el parásito (p. ej., evitando la contracción muscular), bien dañándolo de modo que el sistema inmunitario pueda eliminarlo, bien alterando su metabolismo (p. ej., con afectación de la función de los microtúbulos). Dado que las exigencias metabólicas de estos parásitos cambian mucho de una especie a otra, fármacos muy eficaces frente a un tipo de gusano pueden ser ineficaces frente a otros. Para ser eficaz, el fármaco debe atravesar la cutícula externa dura del gusano o acceder a su aparato digestivo. Ello puede plantear dificultades, porque algunos gusanos son exclusivamente *hematófagos* («comedores de sangre»), mientras que otros son «destructores de tejido». Otra complicación es que muchos helmintos cuentan con sistemas activos para expulsar fármacos mediante bombas y reducen así la concentración del fármaco en el parásito. Por tanto, la vía de administración y la dosis son importantes. Invirtiendo el orden lógico normal, varios antihelmínticos usados en medicina humana fueron originalmente desarrollados para uso veterinario.

A continuación se describen brevemente algunos antihelmínticos concretos, y en la tabla 55.1 se ofrecen indicaciones sobre su uso. Varios de estos fármacos (p. ej., **albendazol**, **ivermectina**, **levamisol**) solo están autorizados en el Reino Unido para uso «individualizado».[2]

BENCIMIDAZOLES

Este grupo de antihelmínticos de amplio espectro incluye el **mebendazol**, el **tiabendazol** y el **albendazol**. Se cree que estos fármacos actúan inhibiendo la polimerización de la β-tubulina del helminto, de forma que interfieren en las funciones dependientes de los microtúbulos del helminto, como la captación de glucosa. Tienen una acción inhibidora selectiva sobre la función de los microtúbulos del helminto y son 250-400 veces más potentes en los helmintos que en el tejido de los mamíferos. Sin embargo, el efecto tarda un tiempo en aparecer y los helmintos no son eliminados hasta varios días después. La frecuencia de curación suele oscilar entre el 60 y el 100% en la mayor parte de los parásitos.

Solo el 10% del mebendazol se absorbe después de la administración oral; una comida grasa aumenta la absorción. Se metaboliza rápidamente y los productos se excretan en la orina y la bilis en las siguientes 24-48 h. Se aplica en dosis única para los oxiuros y dos veces al día durante 3 días en las infestaciones por uncinarias y nematodos. El tiabendazol se absorbe rápidamente en el tubo digestivo, se metaboliza muy rápidamente y se excreta en la orina en la forma conjugada. Se puede administrar dos veces al día durante 3 días en las infestaciones por dracunculosis y *Strongyloides* y durante 5 días en las infestaciones por uncinarias y nematodos. El albendazol también se absorbe mal, pero, igual que en el mebendazol, su absorción aumenta con la comida, sobre todo grasa. Se metaboliza ampliamente por metabolismo presistémico a metabolitos de tipo sulfóxido y sulfona, estos últimos posiblemente activos farmacológicamente.

Los *efectos adversos* son escasos con el mebendazol, aunque de manera ocasional surgen trastornos digestivos. Los efectos adversos del tiabendazol son más frecuentes, pero habitualmente son transitorios, y los más comunes son trastornos digestivos, aunque se han descrito cefalea, mareo y somnolencia, y puede haber reacciones alérgicas (fiebre, erupciones). El mebendazol no debe administrarse a gestantes o niños menores de 2 años.

PRAZICUANTEL

El prazicuantel es un antihelmíntico de amplio espectro muy eficaz, que se introdujo hace más de 20 años. Es el fármaco de elección en todas las especies de esquistosomas y es el fármaco utilizado en los programas de erradicación de estos parásitos a gran escala. También resulta eficaz en la cisticercosis. Este fármaco afecta no solo al esquistosoma adulto, sino también a las formas inmaduras y las cercarias, que es la forma del parásito que infecta al ser humano atravesando su piel.

[1] Afortunadamente, hoy erradicada en muchas regiones del mundo.

[2] Una situación en la que el médico solicita la autorización de la empresa farmacéutica para utilizar un fármaco en un individuo determinado. El fármaco puede ser uno «recién llegado», que haya resultado especialmente prometedor en los ensayos clínicos, pero todavía no se haya autorizado, o, como sucede en este caso, un fármaco establecido, pero que no se ha autorizado porque la empresa no lo ha solicitado (posiblemente por motivos comerciales).

Tabla 55.1 Principales fármacos utilizados en las helmintiasis y algunas indicaciones frecuentes

	Helminto	Principales fármacos utilizados
Oxiuros (lombrices intestinales)	*Enterobius vermicularis*	Mebendazol, piperacina
	Strongyloides stercoralis	Albendazol
Nematodos	*Ascaris lumbricoides*	Levamisol, mebendazol, piperacina
Otros nematodos (filarias)	Filariasis linfática, «elefantiasis» *(Wuchereria bancrofti, Brugia malayi)*	Dietilcarbamacina, ivermectina
	Filariasis subcutánea, «gusanos oculares» *(Loa loa)*	Dietilcarbamacina
	Oncocercosis, «ceguera de los ríos», *(Onchocerca volvulus)*	Ivermectina
	Dracunculosis *(Dracunculus medinensis)*	Prazicuantel, mebendazol
	Triquinosis *(Trichinella spiralis)*	Tiabendazol, mebendazol
	Cisticercosis (infestación por la larva de *Taenia solium*)	Prazicuantel, albendazol
	Teniasis *(Taenia saginata, Taenia solium)*	Prazicuantel, niclosamida
	Hidatidosis *(Echinococcus granulosus)*	Albendazol
	Uncinariasis *(Ancylostoma duodenale, Necator americanus)*	Mebendazol, albendazol
	Tricocefalosis *(Trichuris trichiura)*	Mebendazol, albendazol, dietilcarbamacina
Trematodos hemáticos (*Schistosoma* spp.)	Bilharziasis *(S. haematobium, S. mansoni, S. japonicum)*	Prazicuantel
Larva migratoria cutánea	*Ancylostoma canis*	Albendazol, tiabendazol, ivermectina
Larva migratoria visceral	*Toxocara canis*	Albendazol, tiabendazol, dietilcarbamacina

El fármaco actúa alterando la homeostasis del Ca^{2+} en el esquistosoma, uniéndose a la subunidad β de unos canales de calcio controlados por voltaje en el sitio donde estos se asocian a la proteína cinasa C (Greenberg, 2005). Esta acción facilita la entrada del Ca^{2+}, con una contracción muscular rápida y prolongada y al final determina la parálisis y muerte del gusano. El prazicuantel también rompe el tegumento del parásito, desenmascara antígenos nuevos y de este modo lo hace más sensible a las respuestas inmunitarias normales del huésped.

Por vía oral se absorbe rápidamente; la mayor parte del fármaco se metaboliza con rapidez a metabolitos inactivos en el primer paso hepático y los metabolitos se excretan en la orina. La semivida del compuesto original es de 60-90 min.

El prazicuantel tiene mínimos efectos adversos en dosis terapéuticas. Tales efectos adversos, cuando aparecen, suelen ser leves y habitualmente transitorios, y raras veces tienen importancia clínica. Los efectos pueden ser más pronunciados en los pacientes que tienen una gran cantidad de helmintos debido a los productos que liberan los helmintos muertos. El prazicuantel se considera seguro durante la gestación y la lactancia, un dato importante para un fármaco que se suele emplear en los programas nacionales de control de la enfermedad. Se han desarrollado algunas resistencias frente al fármaco.

PIPERACINA

Se puede utilizar la **piperacina** para tratar infestaciones por el nematodo *Ascaris lumbricoides* y por el oxiuro *Enterobius vermicularis*. Inhibe irreversiblemente la transmisión neuromuscular del helminto, probablemente al actuar como el ácido γ-aminobutírico (GABA; capítulo 38) en los canales de cloruro activados por el GABA en el músculo de los nematodos. Se administra con un laxante estimulante como la **sena** (capítulo 30) para facilitar la expulsión de los gusanos.

La piperacina se aplica por vía oral y se absorbe en parte, no totalmente. Se metaboliza parcialmente y el resto se elimina, sin modificaciones, a través del riñón. El fármaco ejerce, peculiarmente, pocos efectos farmacológicos en el huésped. Utilizada para el tratamiento de los nematodos, la piperacina resulta eficaz en dosis únicas. En el caso de los oxiuros, es preciso un ciclo de tratamiento más prolongado (7 días).

Los *efectos adversos* pueden ser trastornos digestivos, urticaria y broncoespasmo. Algunos pacientes refieren mareo, parestesias, vértigo e incoordinación. Este fármaco no se debe administrar a gestantes o pacientes con alteraciones de la función hepática o renal.

NICLOSAMIDA

La **niclosamida** se utiliza mucho para el tratamiento de las infestaciones por tenias, asociada al prazicuantel. El fármaco lesiona de manera irreversible el *escólex* (la cabeza del helminto que se une al intestino del huésped) y un segmento proximal, de forma que el helminto se separa de la pared intestinal y se excreta. Para *T. solium,* el fármaco se administra en una sola dosis después de una comida ligera, normalmente seguido de un laxante 2 h después porque los segmentos lesionados de la tenia pueden liberar huevos, a los que no afecta el fármaco. Para otras teniasis esta precaución no es necesaria. La absorción del fármaco en el tubo digestivo es insignificante.

Efectos adversos: puede haber náuseas, vómitos, prurito o mareos, pero por lo general son escasos, infrecuentes y transitorios.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

DIETILCARBAMACINA

La **dietilcarbamacina** es un derivado piperacínico que es activo en las filariasis producidas por *B. malayi, W. bancrofti* y *L. loa.* La dietilcarbamacina elimina rápidamente las microfilarias de la circulación sanguínea y tiene un efecto limitado sobre los helmintos adultos en los ganglios linfáticos, pero su acción es escasa sobre las microfilarias *in vitro.* Puede actuar modificando el parásito, de modo que este se hace sensible a las respuestas inmunitarias normales del huésped. También puede interferir en el metabolismo del araquidonato del parásito.

El fármaco se administra por vía oral, se absorbe y se distribuye en las células y los tejidos del cuerpo, excepto en el tejido adiposo. Se metaboliza parcialmente y tanto el fármaco original como sus metabolitos se excretan en la orina y son eliminados del cuerpo en unas 48 h.

Los *efectos adversos* son frecuentes, pero transitorios, y ceden aproximadamente en 1 día aunque se mantenga el fármaco. Los efectos adversos del fármaco en sí mismo comprenden trastornos digestivos, artralgias, cefalea y debilidad general. Los efectos adversos alérgicos atribuibles a los productos de las filarias que van muriendo son frecuentes y varían según la especie de helminto. En general comienzan durante el primer día de tratamiento y duran 3-7 días; incluyen reacciones cutáneas, adenomegalias, mareo, taquicardia y trastornos digestivos y respiratorios. Cuando desaparecen estos síntomas se pueden aplicar dosis mayores del fármaco sin más problemas. El fármaco no se utiliza en pacientes con oncocercosis, en los que puede producir efectos adversos graves.

LEVAMISOL

El **levamisol** es eficaz en infestaciones por el nematodo *Ascaris lumbricoides*. Tiene una acción nicotínica (capítulo 13), de modo que estimula y posteriormente bloquea las uniones neuromusculares. Los helmintos paralizados pasan entonces a las heces, pero los huevos quedan indemnes. El fármaco se administra por vía oral, se absorbe rápidamente y se distribuye ampliamente. Atraviesa la barrera hematoencefálica. Se metaboliza en el hígado a metabolitos inactivos, que se excretan por el riñón. Su semivida plasmática es de 4 h. Presenta efectos inmunomoduladores y en el pasado se empleó para tratar diversos tumores sólidos.

Puede producir molestias digestivas, pero también efectos más graves, sobre todo agranulocitosis; se ha retirado de los mercados norteamericanos.

IVERMECTINA

Introducida en 1981 como fármaco veterinario, la ivermectina se ha empleado con gran éxito en seres humanos como antiparasitario de amplio espectro seguro y muy eficaz; se utiliza, con frecuencia, en campañas globales de salud pública[3] y es el fármaco de elección para el tratamiento de muchas infestaciones por filarias. También ha arrojado buenos resultados en el tratamiento contra *W. bancrofti,* causante de la elefantiasis. Una sola dosis de este fármaco produce la muerte de las microfilarias de *O. volvulus,* pero no la de los gusanos adultos. La ivermectina es también el fármaco de elección en el tratamiento de la oncocercosis o «ceguera de los ríos», disminuyendo su incidencia hasta en un 80%. Asimismo, se muestra activa contra algunos nematodos como áscaris, tricocéfalos u oxiuros, tanto en su variante europea *(E. vermicularis)* como en la norteamericana *(E. stercoralis),* pero no contra las uncinarias.

Desde el punto de vista químico, la ivermectina es un fármaco semisintético derivado de un grupo de sustancias naturales, las *avermectinas,* obtenidas a partir de un actinomiceto. Se administra por vía oral y tiene una semivida de 11 h. Se considera que causa la muerte del gusano, bien mediante la apertura de los canales de cloruro controlados por glutamato (presentes solo en invertebrados), incrementando así la conductancia del Cl^- y uniéndose a un nuevo sitio alostérico en el receptor nicotínico de acetilcolina para inducir un aumento de la transmisión que conduce a una parálisis motora, o bien uniéndose a los receptores de GABA.

Los *efectos adversos* comprenden exantemas cutáneos y picores, aunque en general el fármaco se tolera bien. Una interesante excepción que se da en el ámbito de la práctica veterinaria es la toxicidad para el sistema nervioso central (SNC) que se registra en perros de raza collie.[4]

RESISTENCIA A LOS ANTIHELMÍNTICOS

La resistencia a los fármacos antihelmínticos es un problema generalizado y creciente no solo en los seres humanos, sino también y especialmente en medicina veterinaria. Durante los años noventa las infestaciones por helmintos en ovejas (y en menor grado en vacas) han desarrollado grados variables de resistencia a diferentes fármacos. Los parásitos que desarrollan esta resistencia transfieren esta capacidad a su descendencia, lo que da lugar a fracaso terapéutico. El uso generalizado de fármacos antihelmínticos en las granjas se ha considerado responsable de la aparición de especies resistentes.

Posiblemente existan varios mecanismos moleculares que contribuyen a la resistencia frente a estos fármacos. La presencia del transportador glucoproteína P (capítulo 9) en algunas especies de nematodos se ha comentado ya, y fármacos como el **verapamilo** que bloquean los transportadores en los tripanosomas puede revertir de forma parcial la resistencia a los bencimidazoles. Sin embargo, algunos aspectos de la resistencia a los bencimidazoles pueden explicarse por una alteración en el sitio de unión de alta afinidad a la β-tubulina del parásito. Del mismo modo, la resistencia al levamisol se asocia a cambios en la estructura de su diana: el receptor nicotínico de acetilcolina.

Especial importancia tiene la forma en la que los helmintos escapan del sistema inmunitario del huésped. Aunque pueden crecer en lugares expuestos inmunitariamente, como los vasos linfáticos o la corriente sanguínea, muchos de ellos viven mucho tiempo y pueden coexistir con los huéspedes durante muchos años sin afectar de forma grave a su salud, e incluso sin que se note su presencia en algunos casos. Es sorprendente que las dos familias principales de helmintos, que evolucionaron por separado, hayan desarrollado estrategias parecidas para evitar la destrucción por el sistema inmunitario. Este sistema tiene claramente una importancia vital para la supervivencia de estas especies.

▼ Parece que muchos helmintos pueden explotar este mecanismo evitando la respuesta inmunitaria de tipo Th1 (inmunidad celular) local (v. capítulo 6), que podría resultar más dañina para ellos, y favoreciendo en su lugar una respuesta Th2 modificada sistémica. Esta respuesta se asocia a la producción de citocinas «antiinflamatorias», como la interleucina 10 favorable a los parásitos, o al menos mejor tolerada por estos. La inmunología subyacente a este proceso es compleja (v. Pearce y MacDonald, 2002; Maizels et al., 2004; Harris, 2011). Resulta irónico que la capacidad de modificar de este modo la respuesta inmunitaria del huésped pueda aportarles cierta ventaja de supervivencia dentro del propio huésped. Por ejemplo, además de la acción antiinflamatoria local producida por la infestación por helmintos, se observa una rápida curación de las heridas. Esto resulta evidentemente ventajoso para el parásito, que puede penetrar en los tejidos sin matar al huésped, pero también beneficia al huésped. Se ha planteado que la existencia de una infestación por helmintos reduce la gravedad de algunas formas de paludismo y otras enfermedades,

[3]La ivermectina es suministrada por los fabricantes sin coste alguno en los países en los que la «ceguera de los ríos» es endémica. Dado que el desarrollo de los gusanos es lento, una sola dosis anual del fármaco sirve para prevenir el desarrollo de la enfermedad.

[4]Un gen de resistencia a múltiples fármacos (RMF) (v. capítulos 3 y 51), que codifica un trasportador que expele las ivermectinas del SNC, está mutado a una forma inactiva en perros de raza collie.

posiblemente porque aporta ventajas de supervivencia a los pacientes de poblaciones en que estos cuadros son endémicos. De hecho, la ingestión deliberada de helmintos en pacientes afectados por la enfermedad de Crohn se ha contemplado como posible estrategia (ciertamente desagradable) de inducción de remisión de la enfermedad (v. capítulo 30; Hunter y McCay, 2004; Reddy y Fried, 2007). En el aspecto negativo, la infestación puede menoscabar la eficacia de los programas de vacunación contra la tuberculosis, que dependen de una intensa respuesta de linfocitos Th1 (Elias et al., 2006).

Basándose en que las respuestas Th2 inhiben de forma recíproca el desarrollo de enfermedades causadas por mecanismo Th1, se ha planteado también que la escasa incidencia de la enfermedad de Crohn y otras enfermedades autoinmunitarias en los países en vías de desarrollo se podría explicar por la elevada incidencia de infestaciones parasitarias, y que el incremento de su frecuencia en el mundo occidental se asocia a niveles más altos de higiene y la menor frecuencia de infestaciones por helmintos. Este tipo de argumento se suele llamar «hipótesis de la higiene».

VACUNAS Y OTRAS ESTRATEGIAS NOVEDOSAS

A pesar de la dimensión clínica del problema, en los últimos años se han desarrollado pocos fármacos antihelmínticos nuevos. Nuevos candidatos, como la **tribendimidina,** se están evaluando en infestaciones humanas, y ciertos fármacos veterinarios nuevos (p. ej., **dercuantel**) también se están probando en seres humanos (v. Prichard et al., 2012).

La secuenciación de los genomas de numerosos helmintos facilita la creación de una especie transgénica que exprese mutaciones encontradas en gusanos parásitos resistentes, aportando datos sobre los mecanismos que subyacen a la resistencia. Estas bases de datos permiten determinar nuevas dianas farmacológicas y abren, además, el camino a otros tipos de antihelmínticos, como los basados en el ADN no codificante y el ARN de interferencia pequeño.

Se han publicado ambiciosos programas de investigación en los que se enumeran los pasos que hay que seguir para erradicar las infestaciones helmínticas (v. Boatin et al., 2012), y las vacunas son a menudo un aspecto destacado en la lista de objetivos esenciales. Las vacunas antihelmínticas eficaces reportarían importantes beneficios. Los antígenos proteicos de la superficie de las fases larvarias (altamente infecciosos) han sido clonados y empleados como inmunógenos. En la práctica veterinaria se ha obtenido un notable éxito con vacunas contra microorganismos como *T. ovis* y *E. granulosus* (en ovejas), así como *T. saginata* (en ganado bovino) y *T. solium* (en cerdos), y se han referido a menudo tasas de curación del 90-100% (v. Dalton y Mulcahy, 2001; Garcia, 2007). Igualmente, se han registrado éxitos en la aplicación de vacunas para otras especies de helmintos (v. Capron et al., 2005; McManus y Loukas, 2008). Para controlar estos microorganismos, es posible que en el futuro se desarrollen vacunas de ADN, en vez de inmunógenos basados en proteínas.

BIBLIOGRAFÍA Y LECTURAS RECOMENDADAS

Publicaciones generales sobre helmintos y las enfermedades que producen

Boatin, B.A., Basanez, M.G., Prichard, R.K., et al., 2012. A research agenda for helminth diseases of humans: towards control and elimination. PLoS Negl. Trop. Dis. 6, e1547, PubMed PMID: 22545161. Pubmed Central PMCID: 3335858. (*Discussion of the overall strategies that would be required to eliminate helminth infections*)

Horton, J., 2003. Human gastrointestinal helminth infections: are they now neglected diseases? Trends Parasitol. 19, 527-531. (*Accessible review on helminth infections and their treatments*)

Lustigman, S., Prichard, R.K., Gazzinelli, A., et al., 2012. A research agenda for helminth diseases of humans: the problem of helminthiases. PLoS Negl. Trop. Dis. 6, e1582. PubMed PMID: 22545164. Pubmed Central PMCID: 3335854. (*Another paper in this series, dealing mainly with the distribution of helminth diseases around the world*)

Fármacos antihelmínticos

Burkhart, C.N., 2000. Ivermectin: an assessment of its pharmacology, microbiology and safety. Vet. Hum. Toxicol. 42, 30-35. (*Useful paper that focuses on ivermectin pharmacology*)

Croft, S.L., 1997. The current status of antiparasite chemotherapy. Parasitology 114, S3-S15. (*Comprehensive coverage of current drugs and outline of approaches to possible future agents*)

Geary, T.G., Sangster, N.C., Thompson, D.P., 1999. Frontiers in anthelmintic pharmacology. Vet. Parasitol. 84, 275-295. (*Thoughtful account of the difficulties associated with drug treatment*)

Greenberg, R.M., 2005. Are Ca^{2+} channels targets of praziquantel action? Int. J. Parasitol. 35, 1-9. (*Interesting review on praziquantel action*)

Prichard, R., Tait, A., 2001. The role of molecular biology in veterinary parasitology. Vet. Parasitol. 98, 169-194. (*Excellent review of the application of molecular biology to understanding the problem of drug resistance and to the development of new anthelmintic agents*)

Prichard, R.K., Basanez, M.G., Boatin, B.A., et al., 2012. A research agenda for helminth diseases of humans: intervention for control and elimination. PLoS Negl. Trop. Dis. 6, e1549. PubMed PMID: 22545163. Pubmed Central PMCID: 3335868. (*Another paper in this series, providing a useful review of new anthelmintic drugs*)

Robertson, A.P., Bjorn, H.E., Martin, R.J., 2000. Pyrantel resistance alters nematode nicotinic acetylcholine receptor single channel properties. Eur. J. Pharmacol. 394, 1-8. (*A research paper that describing the interactions of praziquantel and levamisole with the nematode nicotinic receptor and a proposed mechanism of drug resistance*)

Vacunas antihelmínticas

Capron, A., Riveau, G., Capron, M., Trottein, F., 2005. Schistosomes: the road from host–parasite interactions to vaccines in clinical trials. Trends Parasitol. 21, 143-149. (*Good general review dealing with the immune response to parasite infection and vaccine development*)

Dalton, J.P., Brindley, P.J., Knox, D.P., et al., 2003. Helminth vaccines: from mining genomic information for vaccine targets to systems used for protein expression. Int. J. Parasitol. 33, 621-640. (*Very comprehensive but may be overcomplicated in parts for the non-specialist*)

Dalton, J.P., Mulcahy, G., 2001. Parasite vaccines – a reality? Vet. Parasitol. 98, 149-167. (*Interesting discussion of the promise and pitfalls of vaccines*)

Garcia, H.H., Gonzalez, A.E., Del Brutto, O.H., et al., 2007. Strategies for the elimination of taeniasis/cysticercosis. J. Neurol. Sci. 262, 153-157. (*Discusses the successful attempts to vaccinate pigs against helminth infections and explains how these are applied in the field*)

Harris, N.L., 2011. Advances in helminth immunology: optimism for future vaccine design? Trends Parasitol. 27, 288-293. (*An easy-to-read paper reviewing the latest advances in helminth vaccine immunology. Some good diagrams*)

McManus, D.P., Loukas, A., 2008. Current status of vaccines for schistosomiasis. Clin. Microbiol. Rev. 21, 225-242. (*Very comprehensive survey of the theory and development of vaccines for schsistosomiasis*)

Evasión de la respuesta inmunitaria por los helmintos

Cruz-Chan, J.V., Rosado-Vallado, M., Dumonteil, E., 2010. Malaria vaccine efficacy: overcoming the helminth hurdle. Expert Rev. Vaccines 9, 707-711.

Elias, D., Akuffo, H., Britton, S., 2006. Helminths could influence the outcome of vaccines against TB in the tropics. Parasite Immunol. 28, 507-513. (*Easy-to-read introduction to this phenomenon for those who want to follow up this topic*)

Hunter, M.M., McKay, D.M., 2004. Review article: helminths as therapeutic agents for inflammatory bowel disease. Aliment. Pharmacol. Ther. 19, 167-177. (*Fascinating review on potential therapeutic uses of helminths and why they work*)

Maizels, R.M., Balic, A., Gomez-Escobar, N., et al., 2004. Helminth parasites – masters of regulation. Immunol. Rev. 201, 89-116. (*Excellent and very comprehensive review dealing with mechanisms of immune evasion; complicated in parts for the non-specialist*)

Pearce, E.J., MacDonald, A.S., 2002. The immunobiology of schistosomiasis. Nat. Rev. Immunol. 2, 499-512. (*Deals mainly with the immunology of schistosome infections in mice*)

Reddy, A., Fried, B., 2007. The use of *Trichuris suis* and other helminth therapies to treat Crohn's disease. Parasitol. Res. 100, 921-927. (*Excellent review of this interesting therapeutic area*)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

56 Antineoplásicos

RESUMEN

En este capítulo se abordan el cáncer[1] y el tratamiento antineoplásico. En primer lugar se trata la patogenia tumoral, antes de la descripción de los fármacos utilizados contra las neoplasias malignas. Finalmente se analiza hasta qué punto los nuevos conocimientos sobre biología del cáncer están generando nuevos tratamientos. El uso de isótopos radiactivos en el tratamiento del cáncer trasciende el ámbito de este libro.

INTRODUCCIÓN

El «cáncer» se caracteriza por multiplicación y diseminación incontroladas de formas anómalas de las células del cuerpo. Es la segunda causa de muerte más frecuente en los países desarrollados (las enfermedades cardiovasculares tienen el dudoso honor de encabezar esta clasificación) y una de cada tres personas será diagnosticada de cáncer a lo largo de su vida. Según el Cancer Research UK (2013), en el Reino Unido se comunicaron unos 325.000 nuevos casos en 2010 y la mortalidad de ese año aumentó en 157.000 personas (dato global, 7,4 millones). El cáncer es responsable de alrededor de la cuarta parte de las muertes registradas en el Reino Unido y los tipos más frecuentes son los de colon y pulmón, seguidos de los de mama y próstata. Las estadísticas de otros países desarrollados mantienen igual tendencia.

Una comparación de la incidencia del cáncer durante los últimos 100 años hace pensar que la enfermedad está aumentando en los países desarrollados, pero no es así. El cáncer es una enfermedad prevalente en personas de edad avanzada y los progresos en salud pública y en ciencias médicas hacen que cada vez más personas alcancen edades en las que las neoplasias malignas son frecuentes.

Los términos *cáncer, neoplasia maligna* y *tumor maligno* se usan a menudo como sinónimos.[2] Los tumores benignos y malignos muestran proliferación incontrolada, aunque estos últimos se distinguen por las propiedades de *desdiferenciación, invasividad* y capacidad de producir *metástasis* (extensión a otras partes del cuerpo). En este capítulo solo abordaremos el tratamiento de las neoplasias malignas. La aparición de características anómalas refleja la alteración de los patrones de expresión génica en las células cancerosas, debida a mutaciones genéticas, heredadas o adquiridas.

Existen tres métodos principales para tratar el cáncer establecido: la *resección quirúrgica,* la *irradiación* y la *farmacoterapia,* previamente denominada en este contexto *quimioterapia,* que a menudo incluye fármacos hormonales y biológicos descritos más adelante y en los capítulos 35 y 59; la importancia de cada una de ellas depende del tipo de tumor y de su grado de desarrollo. La farmacoterapia se aplica aisladamente o como complemento de otros tratamientos.

En comparación con la de las enfermedades bacterianas, la quimioterapia del cáncer plantea un complejo problema conceptual. En términos bioquímicos, los microorganismos son cuantitativa y cualitativamente diferentes de las células humanas (v. capítulo 50); sin embargo, las células cancerosas y las normales son tan similares en numerosos aspectos que resulta muy difícil encontrar diferencias potencialmente aprovechables. Los *fármacos citotóxicos* convencionales actúan sobre todas las células y se basan en un reducido margen de selectividad para ser útiles contra el cáncer, aunque el actual ámbito terapéutico se ha expandido, incluyendo diversos fármacos que afectan a la regulación hormonal del crecimiento tumoral o a los controles del ciclo celular anómalo subyacente a las neoplasias malignas (v. capítulo 5 y Weinberg et al., 1996). En conjunto, este ha sido uno de los campos más fructíferos del desarrollo de fármacos en los últimos años, y en él han desempeñado un papel destacado la genómica y los biofármacos. Parece que el flujo de innovación tiende a mantenerse.

PATOGENIA DEL CÁNCER

Para comprender la acción y los inconvenientes de los fármacos antineoplásicos actuales y apreciar las dificultades terapéuticas que deben superar los posibles nuevos fármacos, es importante analizar en más detalle la biopatología de esta enfermedad.

Las células cancerosas manifiestan, en grados variables, cuatro características que las distinguen de las células normales, que son:

- *Proliferación* incontrolada.
- *Desdiferenciación* y pérdida de la función.
- *Invasividad.*
- *Metástasis.*

GÉNESIS DE UNA CÉLULA CANCEROSA

Una célula normal se convierte en cancerosa debido a una o más mutaciones de su ADN, que pueden ser heredadas o adquiridas, generalmente a través de la exposición a virus o *carcinógenos* (p. ej., derivados del tabaco, amianto). Un buen ejemplo es el cáncer de mama; las mujeres que heredan una sola copia defectuosa de uno de los genes supresores de tumores *BRCA1* y *BRCA2* tienen un *riesgo* significativamente aumentado de desarrollar un cáncer de mama. Sin embargo, la carcinogénesis es un proceso complejo en el que suele aparecer más de un cambio genético y, además, una serie de factores *epigenéticos* adicionales (hormonales, cocarcinógenos y efectos promotores de los tumores), que no ocasionan el cáncer por sí mismos, pero aumentan la probabilidad de que la mutación (o mutaciones) genética acabe provocando este trastorno.

Hay dos categorías principales de cambios genéticos importantes:

1. Activación de *protooncogenes* a *oncogenes.* Los protooncogenes son genes que normalmente controlan la división celular, la apoptosis y la diferenciación

[1]El término «cáncer» engloba diversas enfermedades, cada una con una etiología y un pronóstico clínico característicos, aunque todas con crecimiento celular descontrolado. Reconociendo este dato, hemos mantenido esta categoría histórica por comodidad.

[2]Las neoplasias malignas de células sanguíneas –linfomas y leucemias– no forman tumores ni suelen designarse como cánceres. En este texto, el término «cáncer» hace referencia a todas las neoplasias malignas.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

(v. capítulo 5), pero se pueden convertir en oncogenes, que inducen la transformación maligna de las células, mediante la acción de virus o carcinógenos.

2. Inactivación de *genes supresores de tumores*. Las células normales contienen genes que suprimen los cambios malignos, denominados genes supresores de tumores *(antioncogenes),* y las mutaciones de estos genes intervienen en muchos cánceres diferentes. La pérdida de función de los genes supresores de tumores puede ser el acontecimiento crítico de la carcinogénesis.

Se han identificado alrededor de 30 genes supresores de tumores y 100 oncogenes dominantes. Los cambios que culminan con la transformación maligna son consecuencia de mutaciones puntuales, amplificación génica o translocación cromosómica, con frecuencia debidas a la acción de ciertos virus o carcinógenos químicos.

CARACTERÍSTICAS ESPECIALES DE LAS CÉLULAS CANCEROSAS

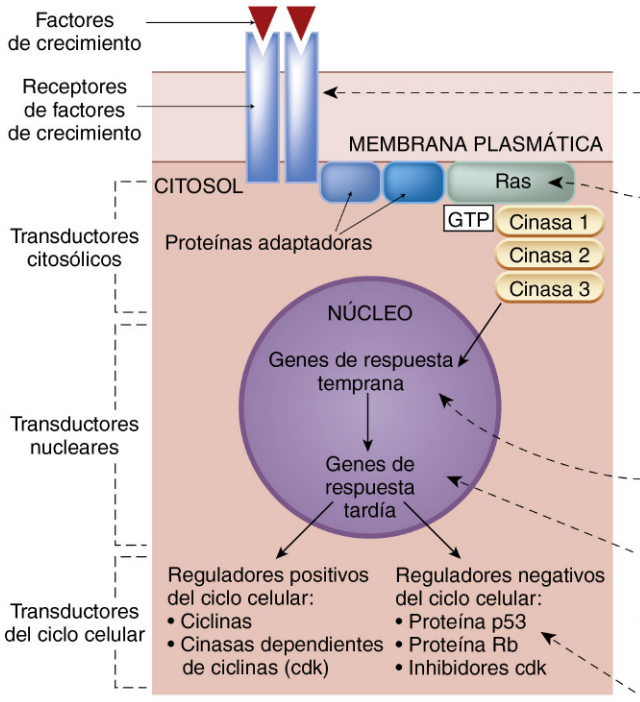
PROLIFERACIÓN INCONTROLADA

En términos generales no puede decirse que las células cancerosas proliferen a mayor velocidad que las células normales. Numerosas células, por ejemplo de la médula ósea y del epitelio del aparato digestivo, tienen la propiedad de dividirse rápidamente. Algunas células cancerosas se multiplican lentamente (p. ej., las de los tumores de células plasmáticas) y algunas más rápido (p. ej., las células del *linfoma de Burkitt*). El aspecto más significativo de las células cancerosas *no es que proliferan más rápido* que las células normales, sino que *su proliferación no está sujeta a los procesos reguladores normales de la división celular y el crecimiento tisular.*

¿Cuáles son los cambios que producen la proliferación incontrolada de las células tumorales? La inactivación de genes supresores de tumores y la transformación de los protooncogenes en oncogenes pueden conferir autonomía de crecimiento a una célula y de esta manera dar lugar a una proliferación incontrolada al ocasionar alteraciones en sistemas celulares (fig. 56.1), como:

- *Factores de crecimiento,* sus receptores y vías de transmisión de señales.
- *Transductores del ciclo celular* (p. ej., ciclinas, cinasas dependientes de ciclinas [cdc] o inhibidores de cdc).
- *Maquinaria apoptósica* que normalmente eliminan las células anormales.
- *Expresión de telomerasa.*
- *Vasos sanguíneos locales,* debidos a la angiogénesis provocada por el tumor.

Potencialmente, todos los genes que codifican los componentes antes mencionados se pueden considerar oncogenes o genes supresores de tumores (fig. 56.2), aunque no todos son



Protooncogén	Productos del protooncogén	Cáncer	Antineoplásicos
Genes de factores de crecimiento (p. ej., de IGF)	Factores de crecimiento (p. ej., IGF)	Próstata, mama, colorrectal, etc.	Investigación en progreso
Gen de receptores de EGF (p. ej., c-*erbB*)	Her2* (una tirosina cinasa receptora)	Mama	Inhibido por **trastuzumab**
Gen de PDGF (c-*sis*)	PDGF (una tirosina cinasa receptora)	Leucemia mielocítica crónica	Inhibido por **imatinib**
c-*ras*	Proteína Ras	30% de todos los tumores	Inhibidores de Ras en estudios clínicos
abl	Abl tirosina cinasa (citoplásmica)	Leucemia mielocítica crónica	Inhibido por **imatinib**
c-*src*	Tirosina cinasa citoplásmica	Mama, páncreas, hueso	Investigación en progreso
Genes de JAK, Lck		Leucemias	
c-*jun*/c-*fos*	Factores de transcripción (Jun, Fos, Myc)	Colorrectal	
c-*myc*		Pulmón, tejido nervioso	

La mutación de los protooncogenes nucleares de respuesta retardada... puede alterar la expresión de los reguladores del ciclo celular; por ejemplo, más del 50% de los tumores humanos presentan mutaciones en el gen supresor de tumores que codifica la proteína p53

Fig. 56.1 Vías de transducción de señales iniciadas por los factores de crecimiento y su relación con el desarrollo de cáncer. En la tabla aparecen varios ejemplos de protooncogenes y de los productos que codifican, con ejemplos de los cánceres que se asocian a su conversión en oncogenes. Muchos receptores de factores de crecimiento son receptores asociados a tirosina cinasas y los transductores citosólicos incluyen proteínas adaptadoras que se unen a los residuos fosforilados de tirosina de los receptores. Las proteínas Ras son proteínas que unen nucleótidos de guanina y tienen acción de GTPasa; una menor acción de GTPasa significa que Ras sigue estando activada. EGF, factor de crecimiento epidérmico; IGF, factor de crecimiento similar a la insulina; PDGF, factor de crecimiento derivado de plaquetas. **Her2* también se denomina *her2/neu.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

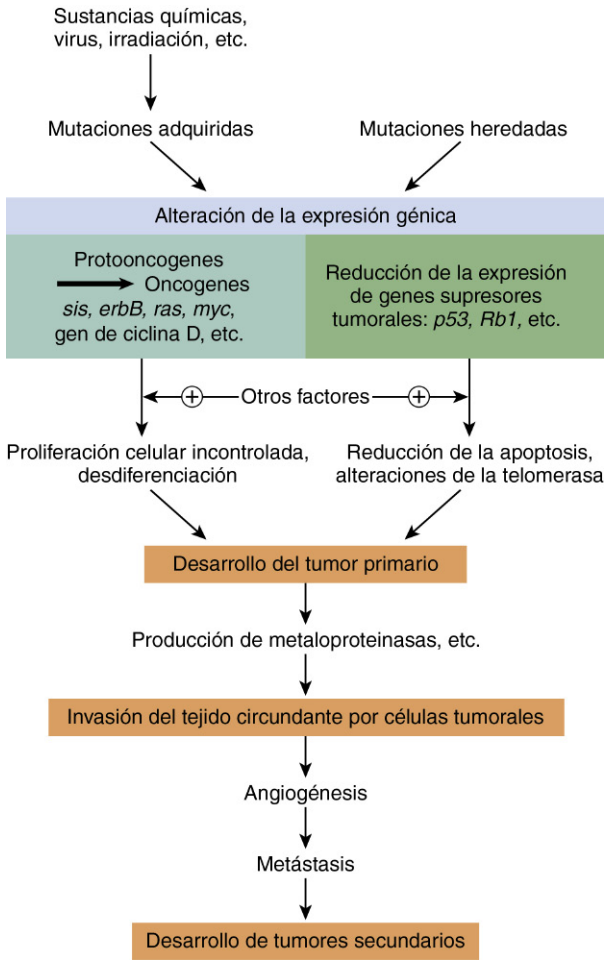


Fig. 56.2 Representación simplificada de la génesis del cáncer. El diagrama resume la información del texto. La génesis del cáncer es habitualmente multifactorial e implica más de una modificación genética. «Otros factores», como se especifica anteriormente, pueden incluir la acción de promotores, cocarcinógenos, hormonas, etc., que no son en sí mismos carcinógenos, pero que aumentan la probabilidad de que mutaciones genéticas produzcan cáncer.

igualmente proclives a la transformación maligna. Además, se debe tener en cuenta que es necesaria la transformación neoplásica de varios componentes para que surja un cáncer.

Resistencia a la apoptosis

La apoptosis es la muerte celular programada (capítulo 5) y se precisan mutaciones en los genes antiapoptósicos como requisito previo para que se desarrolle el cáncer. De hecho, la aparición de la resistencia a la apoptosis es un dato distintivo del cáncer. La disminución de la apoptosis puede estar producida por una inactivación de factores proapoptósicos o una activación de factores antiapoptósicos.

Expresión de telomerasa

Los telómeros son estructuras especializadas que envuelven los extremos de los cromosomas (como los pequeños tubos metálicos que están en el extremo de los cordones de los zapatos) y los protegen de la degradación, reorganización y fusión con otros cromosomas. Además, como la ADN polimerasa no puede duplicar con facilidad los últimos nucleótidos de los extremos del ADN, los telómeros impiden la pérdida de los genes «finales». Con cada división celular se erosiona una parte del telómero, de modo que finalmente pierde su función. En este punto se interrumpe la replicación del ADN y la célula se hace senil.

Las células de división rápida, como las células pluripotenciales y las células en proliferación del aparato digestivo, la médula ósea y las células germinales, expresan *telomerasa*, una enzima que mantiene y estabiliza los telómeros. Las células somáticas que están diferenciadas de una manera más completa no expresan telomerasa, pero alrededor del 95% de los tumores malignos en fase terminal sí la expresan, y se ha demostrado que esta enzima puede conferir «inmortalidad» a una célula cancerosa (v. Buys, 2000; Keith et al., 2004).

Control de los vasos sanguíneos relacionados con el tumor

Los factores anteriormente descritos dan lugar a la proliferación descontrolada de células cancerosas individuales, pero son otros factores, particularmente la irrigación sanguínea, los que determinan el crecimiento real de un tumor sólido. Los tumores de 1-2 mm de diámetro pueden recibir los nutrientes por difusión, pero su expansión ulterior precisa el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos, o *angiogénesis*, en respuesta a factores de crecimiento que sintetiza el tumor en crecimiento (v. Griffioen y Molema, 2000).

DESDIFERENCIACIÓN Y PÉRDIDA DE LA FUNCIÓN

La multiplicación de las células normales comienza con la división de las células madre indiferenciadas en un tejido para dar lugar a células hijas, que finalmente se diferencian para convertirse en las células maduras que no se dividen, preparadas para realizar las funciones apropiadas en ese tejido. Por ejemplo, los fibroblastos maduros secretan y organizan la matriz extracelular, las células musculares adquieren la capacidad de contraerse, etc. Una de las principales características de las células cancerosas es que se desdiferencian, en un grado variable en los diferentes tumores. En general, los cánceres mal diferenciados se multiplican más deprisa y tienen un peor pronóstico que los bien diferenciados.

INVASIVIDAD

Las células normales, diferentes de las de la sangre y los tejidos linfáticos, no se encuentran fuera de su tejido «designado» de origen. Esto es así porque, durante la diferenciación y el crecimiento de los tejidos y órganos, las células normales desarrollan ciertas relaciones espaciales entre sí. Estas relaciones se mantienen mediante varios factores de supervivencia, específicos de cada tejido, que impiden la apoptosis (v. capítulo 5). De este modo, las células que escapan de manera accidental pierden estas señales de supervivencia y mueren.

Por ejemplo, aunque las células del epitelio mucoso normal del recto proliferan continuamente según se va descamando el recubrimiento, se mantienen como epitelio de revestimiento. En cambio, el cáncer de la mucosa rectal invade otros tejidos circundantes. Las células cancerosas no solo han perdido, mediante mutación, las restricciones que actúan sobre las células normales, sino que también presentan una particular tendencia a secretar enzimas (p. ej., metaloproteinasas; v. capítulo 5) que lisan la matriz extracelular, permitiendo que las células cancerosas puedan desplazarse.

METÁSTASIS

Las metástasis son *tumores secundarios* originados por células que se han liberado desde el *tumor inicial o primario* y que han alcanzado otras localizaciones por medio de los vasos sanguíneos o linfáticos, por transporte a través de otras células

o como consecuencia de «descamación» del tumor primario en cavidades corporales. Las metástasis son la principal causa de mortalidad y morbilidad en la mayoría de los tumores sólidos y constituyen un problema importante para el tratamiento antineoplásico (v. Chambers et al., 2002).

Como se ha comentado antes, es evidente que el desplazamiento o la migración anómala de las células normales darían lugar a su muerte celular programada como consecuencia de la retirada de los factores antiapoptósicos necesarios. Las células cancerosas con la capacidad de metastatizar han sufrido una serie de cambios genéticos que alteran sus respuestas a los factores reguladores que controlan la ubicación tisular de las células normales, permitiendo de esta manera que se establezcan «de manera extraterritorial». El crecimiento de nuevos vasos sanguíneos, inducido por el tumor, favorece localmente las metástasis.

Los tumores secundarios aparecen con más frecuencia en algunos tejidos que en otros. Por ejemplo, las metástasis de los cánceres de mama se localizan con frecuencia en pulmón, hueso y cerebro. El motivo es que las células del cáncer de mama expresan receptores de quimiocinas, como el CXCR4 (v. capítulo 18), en la superficie. Las quimiocinas que reconocen estos receptores se expresan en altas concentraciones en algunos tejidos, pero no en otros (p. ej., riñón), lo que facilita la acumulación selectiva en estas zonas.

PRINCIPIOS GENERALES DE LOS CITOTÓXICOS ANTINEOPLÁSICOS

En experimentos con leucemias trasplantables de crecimiento rápido en ratones, se ha constatado que una determinada dosis terapéutica de un fármaco citotóxico[3] destruye una fracción constante de las células malignas. Así, una dosis que mata el 99,99% de las células, si se utiliza para tratar un tumor con 10^{11} células, todavía dejaría 10 millones (10^7) de células malignas viables. Como el mismo principio se aplica a todos los tumores similares de crecimiento rápido en seres humanos, los regímenes quimioterápicos de estos tumores necesariamente deben producir una muerte celular tan próxima al total como sea posible porque, a diferencia de lo que ocurre con los microorganismos infecciosos, se tiene poca confianza en la eficacia de los mecanismos de defensa inmunitaria del huésped frente a las células cancerosas que quedan. Si un tumor es extirpado (o, al menos, *citorreducido*) quirúrgicamente, cualquier *micrometástasis* remanente es muy sensible a la quimioterapia; de ahí su uso como tratamiento complementario en tales circunstancias.

Una de las principales dificultades de la utilización de la quimioterapia antineoplásica es que el crecimiento del tumor se suele encontrar bastante avanzado cuando se diagnostica el cáncer. Supongamos que un tumor surge de una sola célula y que el crecimiento es exponencial, como puede ocurrir en las primeras fases. Los tiempos de «duplicación» varían desde, por ejemplo, 24 h en el linfoma de Burkitt, 2 semanas en algunas leucemias y 3 meses en los cánceres de mama. Hacen falta unas 30 duplicaciones para generar una masa tumoral celular con un diámetro de 2 cm, que contiene 10^9 células. Un tumor de estas características se halla dentro de los límites de detección de las técnicas diagnósticas, si bien es fácil que pase desapercibido. Otras 10 duplicaciones darían lugar a 10^{12} células, una masa tumoral que probablemente sería mortal y que mediría alrededor de 20 cm de diámetro si todas las células se mantuvieran juntas.

Sin embargo, este crecimiento exponencial continuo no suele ocurrir. En la mayoría de los tumores sólidos, en comparación con las *leucemias* (tumores de leucocitos), la velocidad de crecimiento disminuye al aumentar el tamaño del tumor. Esto es debido, en parte, a que el tumor crece en mayor medida que su irrigación sanguínea y, en parte, a que no todas las células proliferan de modo continuo. Se considera que las células de un tumor sólido pueden pertenecer a alguno de los tres compartimentos siguientes:

1. El *compartimento A* está formado por células en división, que probablemente se encuentran continuamente en el ciclo celular.
2. El *compartimento B* consta de células en reposo (fase G_0): células que, aunque no se están dividiendo, sí pueden hacerlo.
3. El *compartimento C* está constituido por células que ya no se pueden dividir, pero que contribuyen al volumen tumoral.

En esencia, solo las células del *compartimento A,* que puede suponer tan poco como el 5% de algunos tumores sólidos, son sensibles a los principales fármacos citotóxicos disponibles en la actualidad. Las células del *compartimento C* no suponen un problema; es la existencia de las células del *compartimento B* la que hace que la quimioterapia antineoplásica sea difícil, porque estas células no son muy sensibles a los fármacos citotóxicos, pero pueden volver a entrar en el *compartimento A* después de un ciclo de quimioterapia.

La mayoría de los fármacos antineoplásicos utilizados en la actualidad, especialmente los citotóxicos, afectan solo a la primera de las características de las células cancerosas que se han señalado con anterioridad: la división celular incontrolada, pero carecen de efectos inhibidores específicos sobre la invasividad, la pérdida de la diferenciación o la tendencia a producir metástasis. Por ejemplo, su acción antiproliferativa se debe principalmente a su acción sobre la fase S del ciclo celular y la lesión secundaria del ADN inicia la apoptosis. Debido a su efecto principal sobre la división celular, todos afectan a tejidos normales que se dividen y de esta manera es probable que originen, en mayor o menor medida, los siguientes efectos tóxicos generales:

- *Toxicidad sobre la médula ósea* (mielodepresión) con reducción de la producción de leucocitos y, por tanto, de la resistencia a la infección.
- *Alteración de la cicatrización de las heridas.*
- *Pérdida de cabello* (alopecia).
- Lesión del *epitelio digestivo* (incluyendo las mucosas orales).
- *Trastorno del crecimiento* en los niños.
- *Esterilidad.*
- *Teratogenicidad.*
- *Carcinogenicidad,* puesto que numerosos fármacos citotóxicos son mutágenos.

La rápida destrucción celular produce un catabolismo generalizado de purinas y los uratos pueden precipitar en los túbulos renales y provocar una lesión renal. Por último, además de los efectos tóxicos específicos asociados a cada fármaco, prácticamente todos los antineoplásicos producen náuseas y vómitos intensos, que conforman un «disuasor intrínseco», afortunadamente superado en la actualidad por la profilaxis con los modernos antieméticos (capítulo 30).

ANTINEOPLÁSICOS

Los principales fármacos antineoplásicos se pueden dividir en las siguientes categorías generales:

- *Fármacos citotóxicos.* Incluyen:
  - *Alquilantes* y compuestos relacionados, que actúan formando enlaces covalentes con el ADN e impiden de esta manera su replicación.

[3]El término *fármaco citotóxico* alude a cualquier fármaco que puede matar o lesionar las células. En la práctica se suele limitar a los fármacos que inhiben la división celular y pueden tener utilidad en la quimioterapia antitumoral.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Patogenia del cáncer y quimioterapia antineoplásica: principios generales

- El cáncer surge como consecuencia de una serie de cambios genéticos y epigenéticos y las principales lesiones genéticas consisten en:
  - Inactivación de los genes supresores de tumores.
  - Activación de oncogenes (mutación de los genes normales que controlan la división celular y otros procesos).
- Las células cancerosas tienen cuatro características que las distinguen de las células normales:
  - Proliferación incontrolada.
  - Pérdida de función debido a ausencia de la capacidad para diferenciarse.
  - Invasividad.
  - Capacidad de producir metástasis.
- Las células cancerosas presentan una proliferación incontrolada frecuentemente debida a cambios en:
  - Factores de crecimiento o sus receptores.
  - Vías de señalización intracelular, sobre todo las que controlan el ciclo celular y la apoptosis.
  - Expresión de telomerasa.
- La proliferación puede verse apoyada por la angiogénesis relacionada con el tumor.
- La mayoría de los antineoplásicos son antiproliferativos (la mayoría lesionan el ADN y de esta manera inician la apoptosis). También afectan a las células normales que se dividen rápidamente, y por eso es probable que depriman la médula ósea, alteren la cicatrización, retrasen el crecimiento, produzcan esterilidad y alopecia y sean teratogénicos. La mayoría causan náuseas, vómitos, esterilidad, alopecia y teratogénesis.

  - *Antimetabolitos,* que bloquean o interrumpen una o más vías metabólicas que intervienen en la síntesis de ADN.
  - *Antibióticos citotóxicos,* es decir, sustancias de origen bacteriano que impiden la división de las células de mamíferos.
  - *Derivados de plantas* (p. ej., alcaloides de la vinca, taxanos, camptotecinas): la mayoría afecta de manera específica a la función de los microtúbulos y, por tanto, a la formación del huso mitótico.
- *Hormonas,* de las cuales las más importantes son los esteroides (p. ej., glucocorticoides, capítulo 33) y los inhibidores de la síntesis de estrógenos (p. ej., inhibidores de la aromatasa) o de la secreción de hormonas sexuales masculinas (p. ej., análogos de la gonadorelina, capítulo 35), o bien los que antagonizan la acción hormonal (p. ej., antagonistas de estrógenos y andrógenos; capítulo 35).
- *Inhibidores de las proteína cinasas:* estos fármacos inhiben las proteína cinasas (habitualmente tirosina cinasas, a veces otras) implicadas en la transducción de señales de los receptores de factores de crecimiento. Se usan de modo creciente en varias neoplasias malignas específicas (v. Krause y van Etten, 2005).
- *Anticuerpos monoclonales:* de importancia cada vez mayor en determinados tipos de cáncer.
- *Otros fármacos* que no encajan en las categorías antes mencionadas.

El uso clínico de los fármacos antineoplásicos está reservado al oncólogo, que elige los regímenes de tratamiento más adecuados para el enfermo con el fin de curarlo, prolongar su vida o realizar un tratamiento paliativo.[4] En el Reino Unido existen más de 80 fármacos disponibles que a menudo se emplean combinados. Los principales tratamientos se enumeran en la tabla 56.1. Por razones de espacio, limitaremos el análisis de los mecanismos a ejemplos comunes dentro de cada grupo. En el libro de texto de Airley (2009) se incluye información pormenorizada.

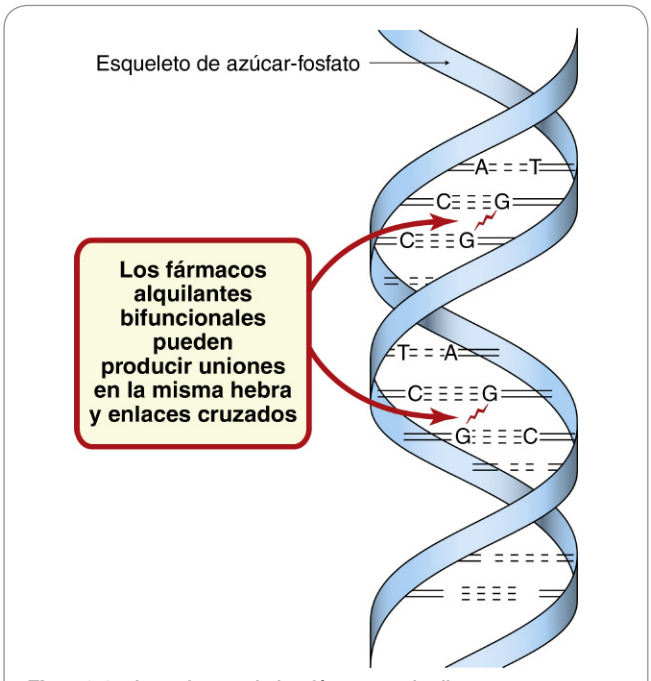


Fig. 56.3 Los efectos de los fármacos alquilantes bifuncionales sobre el ADN. Obsérvense los enlaces cruzados que unen dos guaninas. A, adenina; C, citosina; G, guanina; T, timidina.

FÁRMACOS ALQUILANTES Y COMPUESTOS RELACIONADOS

Los fármacos alquilantes y compuestos relacionados contienen grupos químicos que pueden formar enlaces covalentes con determinadas sustancias nucleófilas de la célula (como el ADN). Con los alquilantes propiamente dichos, el principal paso es la formación de un *ión carbonio,* un átomo de carbono con solo seis electrones en su capa externa. Estos iones son muy reactivos y reaccionan de manera instantánea con un donante de electrones, como los grupos amino, hidroxilo o sulfihidrilo. La mayoría de los antineoplásicos alquilantes citotóxicos son *bifuncionales,* es decir, tienen dos grupos alquilantes (fig. 56.3).

▼El nitrógeno en posición 7 (N7) de la guanina, que es muy nucleófilo, probablemente es la principal diana molecular de la alquilación del ADN (v. fig. 56.3), aunque el N1 y el N3 de la adenina y de la citosina también se pueden afectar. Un fármaco bifuncional, que puede reaccionar con dos grupos, puede establecer enlaces cruzados en una misma cadena o entre dos cadenas, lo que puede interferir no solo en la transcripción, sino también en la replicación del ADN, que es probablemente el efecto crítico de los antineoplásicos alquilantes. Otros efectos de la alquilación del N7 de la guanina son la escisión de la base de guanina con la rotura de la cadena principal, o el emparejamiento de la guanina alquilada con timina, en lugar de citosina, y la sustitución final del par GC por un par AT. El efecto fundamental se produce durante la replicación (fase S), cuando algunas zonas del ADN están desemparejadas y son más proclives a ser alquiladas. Esto se traduce en un bloqueo en G_2 y la posterior muerte celular por apoptosis.

[4]Puede deducirse que numerosos fármacos antineoplásicos son tóxicos. Según un sarcástico comentario de un especialista, «para ser oncólogo hay que odiar el cáncer más de lo que se ama la vida».

Tabla 56.1 Resumen de los antineoplásicos

Tipo	Grupo	Ejemplos	Mecanismo principal
Fármacos alquilantes y afines	Mostazas nitrogenadas	Bendramustina, clorambucilo, ciclofosfamida, estramustina,[a] ifosfamida, melfalán	Enlaces cruzados entre cadenas de ADN
	Nitrosoureas	Carmustina, lomustina	
	Compuestos de platino	Carboplatino, cisplatino, oxaliplatino	
	Otros	Busulfano, dacarbacina, hidroxicarbamida, mitobronitol, procarbacina treosulfano, tiotepa, temozolomida	
Antimetabolitos	Antagonistas del folato	Metotrexato, pemetrexed, raltitrexed	Bloqueo de la síntesis de ADN y/o ARN
	Vía de las pirimidinas	Azacitidina, capecitabina, citarabina, decitabina, fluorouracilo gemcitabina, tegafur	
	Vía de las purinas	Cladribina, clofarabina, fludarabina, mercaptopurina, nelarabina, pentostatina, tioguanina	
Antibióticos citotóxicos	Antraciclinas	(Amascrina), daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, idarubicina, (mitoxantrona)	Múltiples efectos sobre la síntesis de ADN/ARN y la acción de la topoisomerasa
	Otros	Bleomicina, dactinomicina, mitomicina, trabectedina	
Derivados de plantas y compuestos similares	Taxanos	Cabacitaxel, docetaxel, paclitaxel	Ensamblaje de microtúbulos; evita la formación de husos
	Alcaloides de la vinca	Vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina, vinorelbina, (eribulina)	
	Camptotecinas	Irinotecán, topotecán	Inhibición de la topoisomerasa
	Otros	Etopósido	
Hormonas/ antagonistas	Hormonas/análogos	Buserelina, dietilestilbestrol, etinilestradiol, goserelina, histrelina, lanreótido, leuprorelina, medroxiprogesterona, megestrol, norhisterona, triptorelina, octreótido, pasreótido	Actúan como antagonistas fisiológicos o inhibidores de la síntesis de hormonas para interrumpir el crecimiento tumoral dependiente de ellas
	Antagonistas	Bicalutamida, ciproterona, degarelix, flutamida, fulvestrant, mitotano, tamoxifeno, toremifina	
	Inhibidores de la aromatasa	Anastrozol, exemastina, letrozol	
Inhibidores de las proteína cinasas	Inhibidores de la tirosina cinasas u otras cinasas	Axitinib, crizotinib, dasatinib, erlotinib, gefitinib, imatinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, ruxolitinib, sunitinib, vandetanib, vemurafenib	Inhibición de las cinasas implicadas en la transducción de señales de receptores de factores de crecimiento
	Inhibidores de pan-cinasas	Everolimús, sorafenib, temsirolimús	
Anticuerpos monoclonales	Anti-EGF, EGF-2	Panitumumab, trastuzumab	Bloqueo de la proliferación celular
	Anti-CD20/CD30/CD52	Brentuximab, ofatumumab, rituximab	Inhibición de la proliferación de linfocitos
	Anti-CD3/EpCAM o CTLA-4	Catumaxomab	Unión a moléculas de adhesión que favorecen la muerte celular
	Anti-VEGF	Bevacizumab	Prevención de la angiogénesis
Varios	Antagonista de receptores X retinoides	Bexaroteno	Inhibición de la proliferación y la diferenciación celular
	Inhibidor del proteosoma	Bortezomib	Activación de la muerte celular programada
	Enzima	Crisantaspasa	Reducción de asparagina
	Citotóxicos fotoactivados	Porfímero, temoporfina	Acumulación en las células y muerte de las mismas al activarse con la luz

[a]Combinación de estrógenos y clormetina. Los fármacos entre paréntesis presentan efectos similares, no necesariamente relacionados desde el punto de vista químico.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Todos los fármacos alquilantes deprimen la función de la médula ósea y producen pérdida del cabello y trastornos digestivos. Con su utilización prolongada aparecen otros dos efectos adversos: inhibición de la gametogénesis (sobre todo en varones), que produce esterilidad, y aumento del riesgo de leucemia aguda no linfocítica y de otros tumores malignos.

Los fármacos alquilantes son uno de los antineoplásicos más utilizados (en Reino Unido están autorizados cerca de 20 en este momento). Solo se abordarán aquí algunos de los que se utilizan con frecuencia.

Mostazas nitrogenadas

Las mostazas nitrogenadas se relacionan con la mostaza azufrada, el «gas mostaza» que se utilizó durante la Primera Guerra Mundial[5] y su fórmula básica es R-*N*-*bis*-(2-cloroetilo); véase la figura 56.4. En el cuerpo, cada cadena lateral de 2-cloroetilo sufre una ciclación intramolecular con la liberación de un Cl^-. El derivado de *etileno imonio* que se forma de esta manera y que es muy reactivo interactúa con el ADN (v. figs. 56.3 y 56.4) y con otras moléculas.

La **ciclofosfamida** constituye probablemente el fármaco alquilante que se utiliza con más frecuencia. Es inactivo hasta que se metaboliza en el hígado mediante las oxidasas de función mixta del citocromo P450 (v. capítulo 9). Tiene un efecto pronunciado sobre los linfocitos y se puede emplear como inmunodepresor (v. capítulo 26). Habitualmente se administra por vía oral o en inyección intravenosa. Los principales efectos adversos son náuseas y vómitos, mielodepresión y cistitis hemorrágica. Este último efecto (que también ocurre con la **ifosfamida,** un fármaco relacionado) está producido por el metabolito *acroleína* y se puede atenuar aumentando la ingestión de líquidos y administrando compuestos donantes de sulfihidrilo, como la ***N*-acetilcisteína** o el **mesna** (sulfonato de sodio-2-mercaptoetano). Estos fármacos reaccionan con la acroleína, formando un compuesto atóxico. (Véanse también los capítulos 9 y 57.)

▼Otras mostazas nitrogenadas son la **bendramustina,** la ifosfamida, el **clorambucilo** y el **melfalán.** La **estramustina** es una combinación de clormetina (mustina) con un estrógeno. Tiene acción citotóxica y hormonal y se utiliza en el tratamiento del cáncer de próstata.

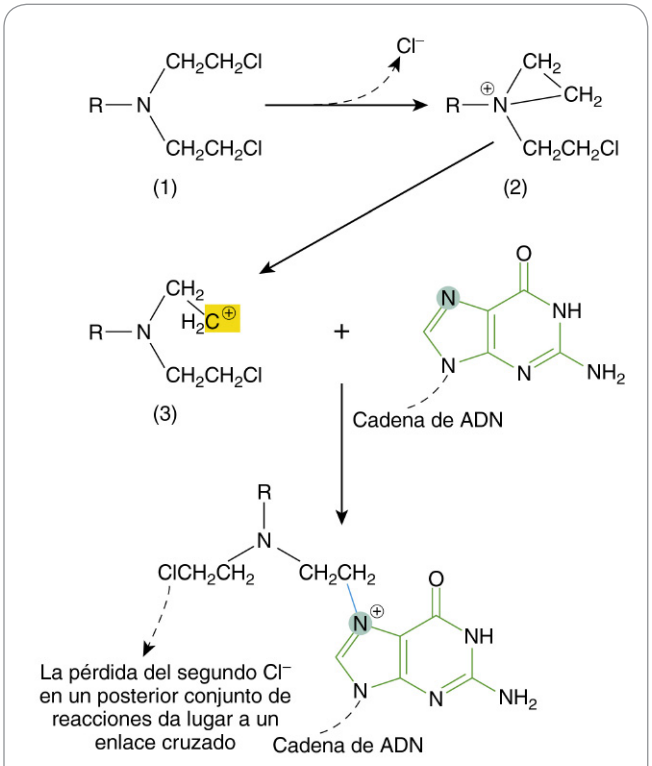


Fig. 56.4 Ejemplo de la alquilación y formación de enlaces cruzados en el ADN por una mostaza nitrogenada. Una bis(cloroetilo)amina (1) sufre una ciclación intramolecular y forma un catión etileno imonio inestable (2) y, tras liberar Cl^-, la amina terciaria se transforma en un compuesto de amonio cuaternario. El anillo del intermediario de etileno imonio sometido a tensión se abre para formar un ión carbonio reactivo (cuadro amarillo) (3), que reacciona inmediatamente con el N7 de guanina (círculo verde) para generar 7-alquilguanina (el enlace se señala en azul) y el N7 se convierte en el nitrógeno de un amonio cuaternario. Estas reacciones se pueden repetir con el otro brazo $–CH_2CH_2Cl$ para dar lugar a un enlace cruzado.

Nitrosoureas

Algunos ejemplos son las cloroetilnitrosoureas **lomustina** y **carmustina.** Dado que son liposolubles y, por tanto, pueden atravesar la barrera hematoencefálica, se emplean frente a tumores del cerebro y las meninges. Sin embargo, la mayoría de las nitrosoureas tiene un efecto mielodepresor acumulativo que comienza 3-6 semanas después de iniciar el tratamiento.

Otros fármacos alquilantes

El **busulfano** ejerce un efecto selectivo sobre la médula ósea, inhibiendo la formación de granulocitos y plaquetas en dosis bajas y de hematíes en dosis mayores. Tiene un efecto escaso o nulo sobre el tejido linfoide o el aparato digestivo. Se utiliza en la leucemia granulocítica crónica.

La **dacarbacina,** un profármaco, es activada en el hígado y el compuesto resultante es posteriormente escindido en la célula diana a fin de liberar el derivado alquilante. Entre los efectos adversos se cuentan mielotoxicidad y náuseas y vómitos intensos. La **temozolomida** es un compuesto afín de uso limitado (al glioma maligno).

La **procarbacina** inhibe la síntesis de ADN y ARN e interfiere con la mitosis en la interfase. Sus efectos pueden estar mediados por sus metabolitos activos. Se administra por vía oral y se utiliza principalmente para tratar la enfermedad de Hodgkin. Induce reacciones similares a las del **disulfiram** cuando se consume alcohol (v. capítulo 49), exacerba los efectos de los depresores del sistema nervioso central y, al ser un inhibidor débil de la monoaminooxidasa, a veces causa hipertensión si se administra junto con determinados fármacos simpaticomiméticos (v. capítulo 47). Otros fármacos alquilantes de uso clínico son la **hidroxicarbamida,** el **mitobronitol,** la **tiotepa** y el **treosulfano.**

Compuestos derivados del platino

El **cisplatino** es un complejo de coordinación planar hidrosoluble que contiene un átomo central de platino rodeado por dos átomos de cloro y dos grupos amonio. Su acción es análoga a la de los fármacos alquilantes. Cuando entra en la célula, el Cl^- se disocia, lo que deja un complejo reactivo que reacciona con el agua y que posteriormente interactúa con el ADN. Produce enlaces cruzados en el interior de las hebras, probablemente entre el N7 y el O6 de moléculas adyacentes de guanina, lo que da lugar a la desnaturalización local de la cadena de ADN.

El cisplatino ha revolucionado el tratamiento de los tumores sólidos testiculares y de ovario. Se administra mediante inyección o infusión intravenosa lenta. Es muy nefrotóxico, salvo que se instauren regímenes de hidratación y diuresis. Su mielotoxicidad es baja, aunque produce náuseas y vómitos muy intensos. Los antagonistas del receptor 5-HT_3 (p. ej., **ondansetrón;** v. capítulos 15, 30 y 39) son muy eficaces para prevenir estos efectos y han transformado la quimioterapia

[5]Fue el instinto clínico de Alfred Goodman y Louis Gilman lo que condujo al estudio de la mustina, versión modificada y estable del «gas mostaza» (llamada a convertirse en el primer antineoplásico eficaz), aplicada al tratamiento de linfomas. También publicaron un célebre texto de farmacología.

antineoplásica con cisplatino. Pueden surgir acúfenos e hipoacusia en el rango de altas frecuencias, al igual que neuropatía periférica, hiperuricemia y reacciones anafilácticas.

▼El **carboplatino** es un derivado del cisplatino. Produce menos nefrotoxicidad, neurotoxicidad y ototoxicidad, así como náuseas y vómitos menos intensos que el cisplatino (aunque es más mielotóxico), por lo que a veces se administra de forma ambulatoria. El **oxaliplatino** es otro compuesto derivado del platino con aplicaciones limitadas.

ANTIMETABOLITOS

Antagonistas de folato

El principal antagonista del folato es el **metotrexato,** que es uno de los antimetabolitos que se utilizan de manera más generalizada en la quimioterapia antineoplásica. Los folatos son esenciales para la síntesis de nucleótidos purínicos y de timidilato, que a su vez son fundamentales para la síntesis de ADN y la división celular. (Este tema también se aborda en los capítulos 25, 50 y 54.) La principal acción de los antagonistas del folato consiste en interferir en la síntesis de timidilato.

▼En cuanto a su estructura, los folatos están formados por tres porciones: un anillo de pteridina, ácido *p*-aminobenzoico y ácido glutámico (fig. 56.5). Los folatos se captan de manera activa hacia el interior de las células, en las que se convierten en poliglutamatos. A fin de actuar como coenzimas, los folatos se deben reducir a tetrahidrofolato (FH_4). Esta reacción es catalizada por la dihidrofolato reductasa y tiene lugar en dos etapas: en primer lugar se forma dihidrofolato (FH_2) y posteriormente FH_4 (fig. 56.6). El FH_4 actúa como cofactor en la transferencia de unidades monocarbonadas, un proceso que es esencial para la metilación del 2′-desoxiuridilato (DUMP) para formar 2′-desoxitimidilato (DTMP) y, por tanto, para la síntesis de ADN y de purinas. Durante la formación de DTMP a partir de DUMP, el FH_4 se convierte de nuevo en FH_2, lo que permite que se repita el ciclo. El metotrexato presenta una mayor afinidad por la dihidrofolato reductasa que el FH_2; de esta manera inhibe la enzima (v. fig. 56.6) y produce una disminución de la concentración intracelular de FH_4. La unión del metotrexato a la dihidrofolato reductasa supone un enlace adicional de hidrógeno que no está presente cuando se une FH_2. La reacción más sensible al agotamiento de las reservas de FH_4 es la formación de DTMP.

El metotrexato se administra habitualmente por vía oral, aunque también se puede aplicar por vía intramuscular, intravenosa o intratecal. El fármaco tiene una baja liposolubilidad y, por tanto, no atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica. Sin embargo, lo captan activamente las células mediante el sistema transportador de folato y se metaboliza a sus derivados poliglutamados, que se retienen en la célula durante semanas (incluso meses) en ausencia de fármaco extracelular. Se puede desarrollar una resistencia al metotrexato en las células tumorales en la que intervienen diversos mecanismos (v. más adelante). El metotrexato se emplea, asimismo, como inmunosupresor para tratar la artritis reumatoide, psoriasis y otros trastornos autoinmunitarios (v. capítulo 26).

Los efectos adversos comprenden mielodepresión y lesión del epitelio del aparato digestivo. Puede haber neumonitis. Además, los regímenes terapéuticos con dosis altas (del orden

Antineoplásicos: fármacos alquilantes y compuestos relacionados

- Los fármacos alquilantes tienen grupos alquilantes que pueden formar enlaces covalentes con grupos nucleófilos de la célula; un ión carbonio es el reactivo intermedio. La mayoría tienen dos grupos alquilantes y establecen enlaces cruzados de ADN. Ello altera la replicación e induce roturas de la cadena.
- Su principal efecto tiene lugar durante la síntesis de ADN; la lesión resultante del ADN desencadena la apoptosis.
- Los efectos adversos incluyen mielodepresión, esterilidad y riesgo de leucemia no linfocítica.
- Los principales fármacos alquilantes son:
  - Mostazas nitrogenadas, como la **ciclofosfamida,** que se convierte en la mostaza fosforoamida (la molécula citotóxica); la mielodepresión de la **ciclofosfamida** afecta fundamentalmente a los linfocitos.
  - Las nitrosoureas, como la **lomustina,** pueden actuar sobre células que no se dividen, atravesar la barrera hematoencefálica y ocasionar mielotoxicidad, retardada y acumulativa.
- Los compuestos de platino (p. ej., **cisplatino**) producen enlaces cruzados entre cadenas de ADN. El **cisplatino** tiene una baja mielotoxicidad, pero causa náuseas y vómitos intensos y es nefrotóxico. Ha revolucionado el tratamiento de los tumores de células germinales.

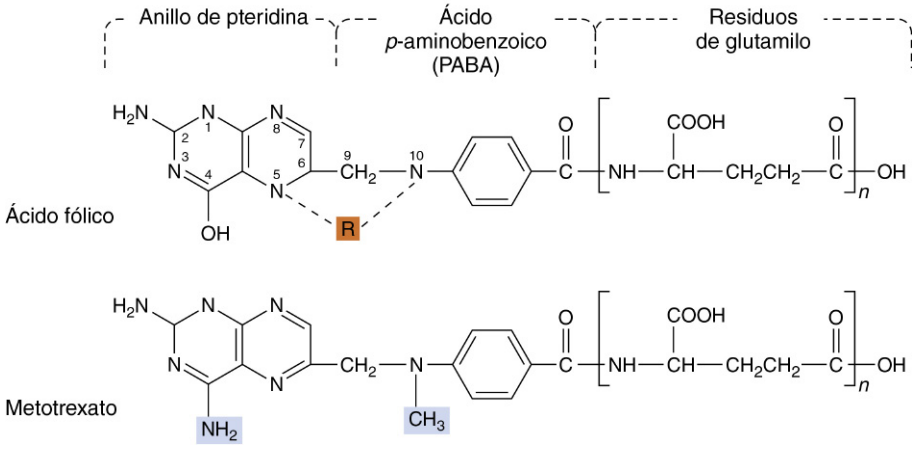


Fig. 56.5 Estructura del ácido fólico y del metotrexato. Ambos compuestos se muestran como poliglutamatos. En el tetrahidrofolato, los grupos monocarbonados (R, en el cuadro naranja) se transportan en N5, N10, o ambos (se muestran punteados). En los cuadros azules se muestran los puntos en los que el metotrexato difiere del ácido fólico endógeno.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

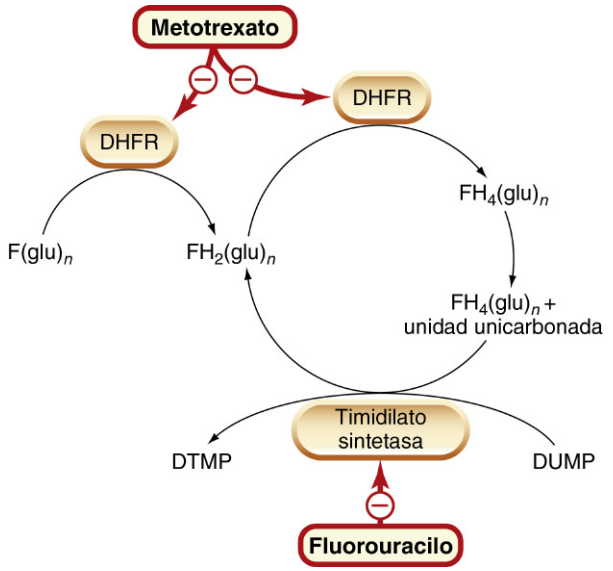


Fig. 56.6 Diagrama simplificado de la acción del metotrexato y del fluorouracilo sobre la síntesis de timidilato. El poliglutamato de tetrahidrofolato FH$_4$(glu)$_n$ actúa como transportador de unidades monocarbonadas y ofrece el grupo metilo necesario para la conversión de 2'-desoxiuridilato (DUMP) a 2'-desoxitimidilato (DTMP) por la timidilato sintetasa. Esta transferencia del grupo metilo da lugar a la oxidación de FH$_4$(glu)$_n$ a FH$_2$(glu)$_n$. El fluorouracilo se convierte en FDUMP, que inhibe la timidilato sintetasa. DHFR, dihidrofolato reductasa.

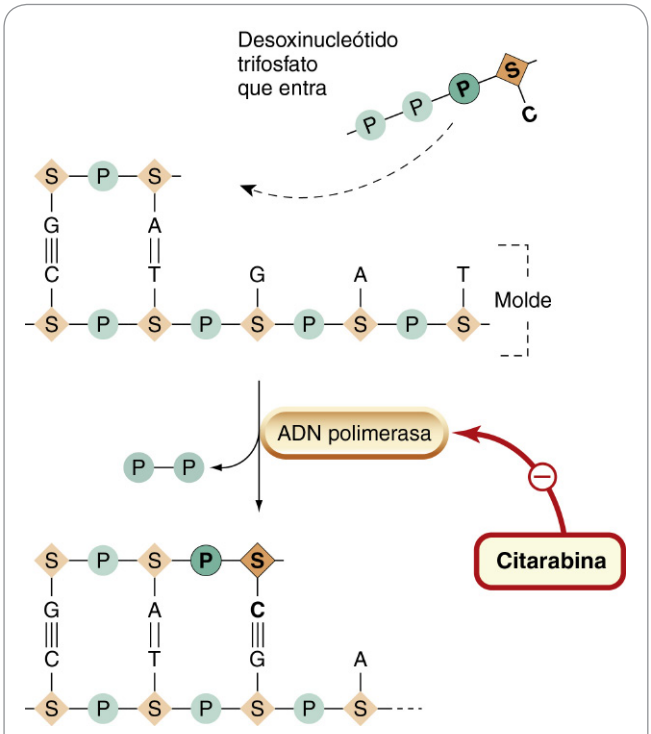


Fig. 56.7 Mecanismo de acción de la citarabina (arabinósido de citosina). Para los detalles sobre la acción de la ADN polimerasa, véase la figura 50.5. La citarabina es un análogo de la citosina.

de 10 veces las dosis normales y que a veces se emplean en pacientes con resistencia al metotrexato) pueden inducir nefrotoxicidad como consecuencia de la precipitación del fármaco o de la presencia de un metabolito en los túbulos renales. Los regímenes de dosis altas deben ir seguidos de un «rescate» con ácido folínico (una forma de FH$_4$).

También relacionados químicamente con el folato están el **raltitrexed,** que inhibe la timidilato sintasa, y el **pemetrexed,** inhibidor de la timidilato transferasa.

Análogos de la pirimidina

El **fluorouracilo,** un análogo del uracilo, interfiere en la síntesis de DTMP (v. fig. 56.6). Se convierte en un nucleótido «fraudulento», *monofosfato de fluorodesoxiuridina* (FDUMP), que interactúa con la timidilato sintetasa pero no se puede convertir en DTMP. La consecuencia es la inhibición de la síntesis de ADN, pero no de ARN o de proteínas.

El fluorouracilo se administra habitualmente por vía parenteral. Los principales efectos adversos son lesiones del epitelio gastrointestinal y mielotoxicidad. También pueden aparecer trastornos cerebelosos. Otros dos fármacos, la **capecitabina** y el **tegafur,** son metabolizados a fluorouracilo.

La **citarabina** (arabinósido de citosina) es un análogo del nucleósido natural 2'-desoxicitidina. La citarabina entra en la célula diana y sufre las mismas reacciones de fosforilación que el nucleósido fisiológico para generar trifosfato de arabinósido de citosina, que inhibe la ADN polimerasa (fig. 56.7). Los principales efectos adversos aparecen en la médula ósea y el aparato digestivo. Produce náuseas y vómitos.

La **gemcitabina,** un análogo de la citarabina, causa menos efectos adversos: un cuadro seudogripal y mielotoxicidad leve. Se suele administrar con otros fármacos, como el cisplatino. La **azacitidina** y la **decitabina** inhiben la ADN metilasa.

Análogos de las purinas

Los principales antineoplásicos análogos de purina son la **cladribina,** la **clofarabina,** la **fludarabina,** la **pentostatina,** la **nelarabina,** la **mercaptopurina** y la **tioguanina.**

La fludarabina se metaboliza a trifosfato, que inhibe la síntesis de ADN mediante acciones similares a la citarabina. Es mielodepresora. La pentostatina tiene un mecanismo de acción diferente. Inhibe la adenosina desaminasa, la enzima que cataliza la desaminación de adenosina a inosina. Esta acción puede interferir en vías críticas del metabolismo de las purinas y puede tener efectos significativos sobre la proliferación celular. La cladribina, la mercaptopurina y la tioguanina se utilizan sobre todo en el tratamiento de la leucemia.

Antineoplásicos: antimetabolitos

Los antimetabolitos bloquean o interrumpen las vías de síntesis de ADN.

- *Antagonistas de folato.* El **metotrexato** inhibe la dihidrofolato reductasa, impidiendo la producción de tetrahidrofolato; la principal consecuencia es la interferencia en la síntesis de timidilato.
- *Análogos de pirimidina.* El **fluorouracilo** se convierte en un nucleótido «fraudulento» que inhibe la síntesis de timidilato. La **citarabina** en su forma trifosfato inhibe la ADN polimerasa; son potentes mielodepresores.
- *Análogos de purinas.* La **mercaptopurina** se convierte en un falso nucleótido. La **fludarabina** en su forma trifosfato inhibe la ADN polimerasa; es mielodepresora. La **pentostatina** inhibe la adenosina desaminasa, una vía crítica del metabolismo de las purinas.

ANTIBIÓTICOS CITOTÓXICOS

Se trata de un grupo muy empleado de fármacos, que ejercen sus efectos principalmente al actuar de forma directa sobre el ADN. En general no se deben combinar con radioterapia, porque la toxicidad acumulada sería demasiado alta.

Doxorubicina y antraciclinas

La **doxorubicina,** la **idarubicina,** la **daunorubicina** y la **epirubicina** son antibióticos antraciclínicos ampliamente utilizados; la **mitoxantrona (mitozantrona)** es un derivado.

La doxorubicina tiene varias acciones citotóxicas. Se une al ADN e inhibe la síntesis de ADN y ARN, pero su principal acción citotóxica parece estar mediada por un efecto sobre la topoisomerasa II (una ADN girasa; v. capítulo 50), cuya actividad está notablemente aumentada en las células que proliferan. Durante la replicación de la hélice de ADN, debe tener lugar un giro reversible alrededor de la horquilla de replicación para impedir que la molécula hija de ADN se enrede inextricablemente durante la segregación mitótica. El giro se debe a la topoisomerasa II, que produce cortes en las dos hebras de ADN y posteriormente sella las roturas. La doxorubicina se intercala en el ADN y su efecto consiste, en esencia, en estabilizar el complejo ADN-topoisomerasa II después de la rotura de las hebras, haciendo de esta manera que el proceso se paralice en este punto.

Se administra en infusión intravenosa. La extravasación en el lugar de inyección puede provocar una necrosis local. Además de los efectos adversos generales, la doxorubicina puede producir lesiones cardíacas acumulativas relacionadas con la dosis, que originan arritmias e insuficiencia cardíaca. Esta acción puede ser consecuencia de la generación de radicales libres. Con frecuencia hay una pronunciada alopecia.

Dactinomicina

La **dactinomicina** se intercala en la hendidura menor del ADN, entre pares adyacentes de guanosina-citosina, interfiriendo en el movimiento de la ARN polimerasa a lo largo del gen e impidiendo de esta manera la transcripción. También se ha demostrado que presenta una acción similar a las antraciclinas sobre la topoisomerasa II. Puede causar todos los efectos tóxicos que se han señalado anteriormente salvo cardiotoxicidad. Se utiliza principalmente para el tratamiento de tumores pediátricos.

Bleomicinas

Las bleomicinas son un grupo de antibióticos glucopeptídicos quelantes de metales que degradan el ADN preformado, dando lugar a una fragmentación de las cadenas y liberación de bases libres. Se piensa que su acción supone la quelación de hierro ferroso y la interacción con el oxígeno, lo que origina la oxidación del hierro y la generación de radicales superóxido y/o hidroxilo. La **bleomicina** es más eficaz en la fase G_2 del ciclo celular y en la mitosis, pero también es eficaz frente a células que no se dividen (es decir, células en fase G_0; capítulo 5, fig. 5.4). Se suelen utilizar en el tratamiento de los cánceres germinales. A diferencia de la mayoría de los fármacos antineoplásicos, la bleomicina produce escasa mielodepresión. Su efecto tóxico más grave es la fibrosis pulmonar, que aparece en alrededor del 10% de los pacientes a los que se trata y que es mortal en el 1%. Pueden surgir reacciones alérgicas. La mitad de los pacientes refieren reacciones mucocutáneas (con afectación frecuente de las palmas) y muchos desarrollan hiperpirexia.

Mitomicina

Después de su activación enzimática en las células, la **mitomicina** actúa como un fármaco alquilante bifuncional, alquilando preferentemente la posición O6 de guanina. Crea enlaces cruzados en el ADN y también puede degradar el ADN mediante la generación de radicales libres. Provoca una pronunciada mielodepresión tardía y también ocasiona lesiones renales y fibrosis pulmonar.

Antineoplásicos: antibióticos citotóxicos



- La **doxorubicina** inhibe la síntesis de ADN y ARN; el efecto sobre el ADN se realiza fundamentalmente interfiriendo en la acción de la topoisomerasa II. Los efectos adversos incluyen náuseas y vómitos, mielodepresión y alopecia; es cardiotóxica en dosis altas.
- La **bleomicina** produce una fragmentación de las cadenas de ADN. Puede actuar sobre células que no se dividen. Los efectos adversos consisten en fiebre, alergia, reacciones mucocutáneas y fibrosis pulmonar. Prácticamente no hay mielodepresión.
- La **dactinomicina** se intercala en el ADN, interfiriendo con la ARN polimerasa e inhibiendo la transcripción. También interfiere en la acción de la topoisomerasa II. Los efectos adversos incluyen náuseas, vómitos y mielodepresión.
- La **mitomicina** se activa para originar un metabolito alquilante.

DERIVADOS DE PLANTAS

Varios productos presentes naturalmente en las plantas ejercen potentes efectos citotóxicos y se emplean como antineoplásicos.

Alcaloides de la vinca

Los alcaloides de la vinca derivan de la vincapervinca de Madagascar *(Catharanthus roseus)*. Los principales alcaloides de la vinca son la **vincristina,** la **vinblastina** y la **vindesina.** La **vinflunina**, un alcaloide fluorado de la vinca, y la **vinorelbina** son alcaloides semisintéticos de la vinca con propiedades parecidas. Actúan uniéndose a la tubulina e inhibiendo su polimerización en microtúbulos, impidiendo la formación de husos en las células que se dividen, lo que provoca una detención en la metafase. Sus efectos solo se tornan manifiestos durante la mitosis. También inhiben otras actividades celulares en las que intervienen los microtúbulos, como la fagocitosis de leucocitos y la quimiotaxia, así como el transporte axónico en neuronas.

Los efectos adversos de los alcaloides de la vinca difieren de los de otros antineoplásicos. La vincristina tiene un efecto mielodepresor muy leve, aunque es neurotóxico y produce *parestesias* (alteraciones sensitivas), dolor abdominal y debilidad. La vinblastina es menos neurotóxica, pero causa leucopenia, mientras que la vindesina presenta una mielotoxicidad y una neurotoxicidad moderadas. Todos los miembros de estos grupos pueden causar alopecia reversible.

Paclitaxel y compuestos relacionados

Estos *taxanos* son compuestos naturales derivados de la corteza del tejo (*Taxus* spp.). El grupo incluye el **paclitaxel** y los derivados semisintéticos **docetaxel** y **cabacitaxel.** Estos fármacos actúan sobre los microtúbulos, estabilizándolos (realmente, «congelándolos») en estado polimerizado, lo que consigue un efecto similar al descrito para los alcaloides de la vinca. Suelen administrarse en infusión intravenosa. Generalmente se utilizan en el tratamiento de los cánceres de mama y pulmón, y el paclitaxel, combinado con carboplatino, es el tratamiento de elección del cáncer de ovario.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Los *efectos adversos,* potencialmente graves, incluyen mielodepresión y neurotoxicidad acumulativa. Con el docetaxel se registra a veces retención persistente de líquidos (sobre todo, edema en las piernas). Puede surgir hipersensibilidad a ambos fármacos, que precisa un tratamiento previo con glucocorticoides y antihistamínicos.

Camptotecinas

Las camptotecinas **irinotecán** y **topotecán (**aisladas del tronco del árbol *Camptotheca acuminata*) se unen a la topoisomerasa I (de la que existen concentraciones altas durante todo el ciclo celular) y la inhiben. Aparece diarrea y mielodepresión reversible pero, en general, estos fármacos producen menos efectos adversos que la mayoría de los demás antineoplásicos.

Etopósido

El **etopósido** se obtiene de la raíz de la mandrágora americana *(Podophyllum peltatum).* No se conoce con claridad su mecanismo de acción, pero puede actuar inhibiendo la función mitocondrial y el transporte de nucleósidos y ejercer un efecto sobre la topoisomerasa II similar al que se observa con la doxorubicina. Los *efectos adversos* comprenden náuseas y vómitos, mielodepresión y alopecia.

▼ **Compuestos obtenidos de esponjas marinas.** La **eribulina** es un compuesto natural presente en las esponjas marinas. Su principal acción contra la división celular se centra en la inhibición de la función de los microtúbulos. La **trabectedina,** también obtenida de esponjas, altera asimismo el ADN, aunque utiliza un mecanismo relacionado con superóxidos.

Antineoplásicos: derivados de plantas



- La **vincristina** (y otros alcaloides afines) inhibe la mitosis en metafase uniéndose a la tubulina. Es relativamente no tóxica, pero puede causar efectos adversos neuromusculares.
- El **etopósido** inhibe la síntesis de ADN actuando sobre la topoisomerasa II, y también inhibe la función mitocondrial. Los efectos adversos frecuentes comprenden vómitos, mielodepresión y alopecia.
- El **paclitaxel** (y otros taxanos) estabiliza los microtúbulos, inhibiendo la mitosis; es relativamente tóxico y genera reacciones de hipersensibilidad.
- El **irinotecán** y el **topotecán** inhiben la topoisomerasa I; tienen relativamente pocos efectos adversos.

HORMONAS

Los tumores que aparecen en tejidos sensibles a hormonas (p. ej., mama, útero, próstata) pueden ser *dependientes de hormonas,* un efecto que se relaciona con la presencia de receptores de hormonas en las células malignas. Su crecimiento es inhibido por agonistas o antagonistas de hormonas, o por fármacos que inhiben la síntesis hormonal.

Las hormonas o los análogos de hormonas que en sí mismos presentan acciones inhibidoras sobre los tejidos concretos se pueden utilizar para tratar tumores de estos tejidos. Estas intervenciones no suelen conseguir la curación por sí mismas, pero retrasan el crecimiento del tumor y reducen los síntomas y tienen un papel importante en el tratamiento clínico de los tumores dependientes de las hormonas sexuales.

Glucocorticoides

Los glucocorticoides, como la **prednisolona,** tienen notables efectos inhibidores sobre la proliferación de los linfocitos (v. capítulos 26 y 33) y se emplean en leucemias y linfomas. La capacidad de la **dexametasona** para reducir la presión intracraneal se aprovecha en el tratamiento de tumores cerebrales. Los glucocorticoides mitigan algunos de los efectos secundarios de los antineoplásicos, como náuseas y vómitos, lo que los hace útiles como tratamiento sintomático de otros cánceres, así como en cuidados paliativos.

Estrógenos

El **dietilestilbestrol** y el **etinilestradiol** aún son utilizados ocasionalmente en el tratamiento paliativo de tumores prostáticos dependientes de andrógenos. Estos tumores se tratan también con análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas (v. capítulo 33).

Progestágenos

Los progestágenos, como el **megestrol,** la **noretisterona** y la **medroxiprogesterona,** son útiles en tumores de endometrio.

Análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas

Como se explica en el capítulo 35, los análogos de la gonadoliberina, como la **goserelina,** la **buserelina,** la **leuprorelina** y la **triptorelina,** pueden, cuando se administran de forma crónica, inhibir la liberación de gonadotropinas. Este fármaco se emplea para tratar el cáncer de mama avanzado en mujeres premenopáusicas y el cáncer de próstata. El aumento transitorio de la secreción de testosterona que aparece en los pacientes con cáncer de próstata tratados con este fármaco se puede evitar utilizando un antiandrógeno como la **ciproterona.** El **degarelix** es un antagonista de la hormona liberadora de gonadotropinas empleado en el cáncer de próstata.

Análogos de la somatostatina

Los análogos de la somatostatina, como el **octreótido** o el **lanreótido** (v. capítulo 33), se usan para aliviar los síntomas de los tumores neuroendocrinos, incluidos varios tumores del aparato digestivo secretores de hormonas como VIPomas, glucagonomas, tumores carcinoides y gastrinomas. Estos tumores expresan receptores de somatostatina, cuya activación inhibe la proliferación celular y la secreción hormonal.

ANTAGONISTAS HORMONALES

Los antagonistas hormonales son eficaces en algunos tumores sensibles a hormonas, además de las propias hormonas.

Antiestrógenos

Un antiestrógeno, el **tamoxifeno,** es muy eficaz en algunos casos de cáncer de mama dependiente de hormonas y es importante en la prevención de estos cánceres. En el tejido mamario, el tamoxifeno compite con los estrógenos endógenos por sus receptores e inhibe la transcripción de genes que responden a estrógenos. También se ha descrito que el tamoxifeno ejerce efectos cardioprotectores, en parte por su capacidad de proteger las lipoproteínas de baja densidad de la lesión oxidativa. Otros antagonistas de los receptores de estrógenos son el **toremifeno** y el **fulvestrant.**

Los *efectos adversos* se parecen a los que sufren las mujeres tras la menopausia. Otros efectos potencialmente más graves son la transformación hiperplásica del endometrio, que puede malignizarse, y el riesgo de tromboembolia.

Los inhibidores de la aromatasa, como el **anastrozol,** el **letrozol** y el **exemestano,** que suprimen la síntesis de estrógenos a partir de los andrógenos en la corteza suprarrenal (pero no en el ovario), también resultan eficaces en el tratamiento del cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas (no en premenopáusicas), en las que pueden resultar más eficaces que el tamoxifeno.

Antiandrógenos

Los antagonistas de andrógenos, **flutamida, ciproterona** y **bicalutamida,** se utilizan solos o combinados con otros fármacos en el tratamiento de los tumores de próstata. También se usan para controlar el efecto de la elevación de los niveles de testosterona («exacerbación») que se produce en los pacientes tratados con análogos de la gonadorelina. El degarelix no induce esta exacerbación.

Antineoplásicos: hormonas

Las hormonas o sus antagonistas se utilizan en los tumores sensibles a hormonas:

- **Glucocorticoides** en leucemias y linfomas.
- **Tamoxifeno** en cánceres de mama.
- **Análogos de la gonadoliberina** en tumores de próstata y mama.
- **Antiandrógenos** en el cáncer de próstata.
- **Inhibidores de la aromatasa** para el cáncer de mama posmenopáusico.

ANTICUERPOS MONOCLONALES

Los anticuerpos monoclonales (v. capítulo 59) son incorporaciones relativamente recientes al arsenal terapéutico antineoplásico. En ocasiones, la unión entre el anticuerpo y su diana activa los mecanismos inmunitarios del huésped y la célula cancerosa es destruida mediante lisis mediada por el complemento o por el ataque de linfocitos T citotóxicos (v. capítulo 6). Otros anticuerpos monoclonales se unen a receptores de factores de crecimiento de las células cancerosas y los inactivan, inhibiendo así la vía de supervivencia y estimulando la apoptosis (capítulo 5, fig. 5.5). A diferencia de la mayoría de los citotóxicos descritos anteriormente, ofrecen una perspectiva de tratamiento altamente focalizado, sin que existan en su aplicación muchos de los efectos adversos propios de la quimioterapia convencional. No obstante, esta ventaja se ve en buena medida contrarrestada en muchos casos en los que se emplean en combinación con otros fármacos tradicionales. Son varios los anticuerpos monoclonales utilizados en la actualidad, aunque su elevado coste constituye un problema ciertamente importante.

Rituximab

El **rituximab** es un anticuerpo monoclonal utilizado (combinado con otros quimioterápicos) para el tratamiento de determinados tipos de *linfomas*. Lisa los linfocitos B uniéndose a la proteína CD20 formadora de canales de calcio y mediante la activación del complemento. También sensibiliza a las células resistentes a otros fármacos quimioterápicos. Es eficaz en el 40-50% de los casos cuando se combina con la quimioterapia convencional.

Se administra mediante infusión y su semivida plasmática es de unos 3 días cuando se aplica por primera vez, aumentando con cada administración hasta alcanzar 8 días en el cuarto día de aplicación.

Los *efectos adversos* comprenden hipotensión, escalofríos y fiebre durante las infusiones iniciales y posteriormente reacciones de hipersensibilidad. Puede surgir una reacción de liberación de citocinas que ha sido mortal. El fármaco puede empeorar los trastornos cardiovasculares.

▼El **alemtuzumab** es otro anticuerpo monoclonal que lisa los linfocitos B y se utiliza en el tratamiento de la leucemia linfática crónica resistente. Puede ocasionar una reacción de liberación de citocinas parecida a la del rituximab. El **ofatumumab** es similar. El **brentuximab** se dirige además a los linfocitos T, aunque de distinta manera. Es un conjugado de fármaco citotóxico unido a un anticuerpo, que a su vez se une a los CD30 en las células malignas. Se usa para tratar el *linfoma de Hodgkin*.

Trastuzumab

El **trastuzumab** es un anticuerpo monoclonal murino humanizado que se une a una proteína oncogénica denominada *HER2* (receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano), un miembro de una amplia familia de receptores con actividad de tirosina cinasa integral (v. fig. 56.1). Hay pruebas de que, además de inducir las respuestas inmunitarias del huésped, el trastuzumab induce los inhibidores del ciclo celular p21 y p27 (capítulo 5, fig. 5.2). En alrededor del 25% de las pacientes con cáncer de mama, las células tumorales expresan en exceso este receptor y el cáncer prolifera rápidamente. Los primeros resultados muestran que el trastuzumab, administrado junto con quimioterapia convencional, ha deparado una tasa de supervivencia al cabo de 1 año del 79% en pacientes que no habían recibido previamente ningún tratamiento y que presentaban esta forma agresiva de cáncer de mama. Este fármaco se suele combinar con un taxano, como el docetaxel. Los efectos adversos son similares a los que se observan con el rituximab.

▼Dos compuestos relacionados desde el punto de vista mecanicista son el **panitumumab** y el **cetuximab,** que se unen a los receptores del factor de crecimiento epidérmico (también sobreexpresado en una elevada proporción de tumores). Se emplean en el tratamiento del cáncer colorrectal, generalmente en combinación con otros fármacos.

Bevacizumab

El **bevacizumab** es un anticuerpo monoclonal humanizado que se emplea para tratar el cáncer colorrectal, aunque se espera que también pueda resultar de utilidad en otros. Neutraliza el VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular) evitando así la angiogénesis, esencial para la supervivencia del tumor. Se administra por infusión intravenosa y suele combinarse con otros fármacos. Una preparación similar se administra también mediante inyección directa en el ojo para retrasar la evolución de la *degeneración macular aguda* (DMA), causa frecuente de ceguera asociada al aumento de la vascularización retiniana.

Catumaxomab

El **catumaxomab** se une a una molécula de adhesión epitelial, EpCAM, sobreexpresada en ciertas células malignas (p. ej., en la ascitis maligna en la cavidad peritoneal). El anticuerpo se une a esta molécula de adhesión, y a linfocitos T y células presentadoras de antígeno, facilitando la acción antineoplásica del sistema inmunitario.

INHIBIDORES DE LAS PROTEÍNA CINASAS

Imatinib

Recibido como un avance conceptual en la quimioterapia dirigida, el **imatinib** (v. Savage y Antman, 2002) es una pequeña molécula inhibidora de las cinasas de las vías de señalización. Inhibe una cinasa citoplásmica oncogénica (BCr/Abl; fig. 56.8; v. fig. 56.1), que se considera un factor específico en la patogenia de la leucemia mieloide crónica (LMC), y también inhibe el factor de crecimiento derivado de plaquetas (un receptor asociado a la tirosina cinasa) (v. fig. 56.1). Este fármaco ha mejorado de forma considerable el hasta ahora mal pronóstico de pacientes con LMC. Se emplea además en el tratamiento de tumores gastrointestinales no operables.

Este fármaco se administra por vía oral. La semivida es de unas 18 h, y el metabolismo se produce principalmente en el hígado, en donde aproximadamente un 75% del fármaco se convierte en un metabolito con actividad biológica. La mayor parte del fármaco metabolizado (81%) se excreta en las heces.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

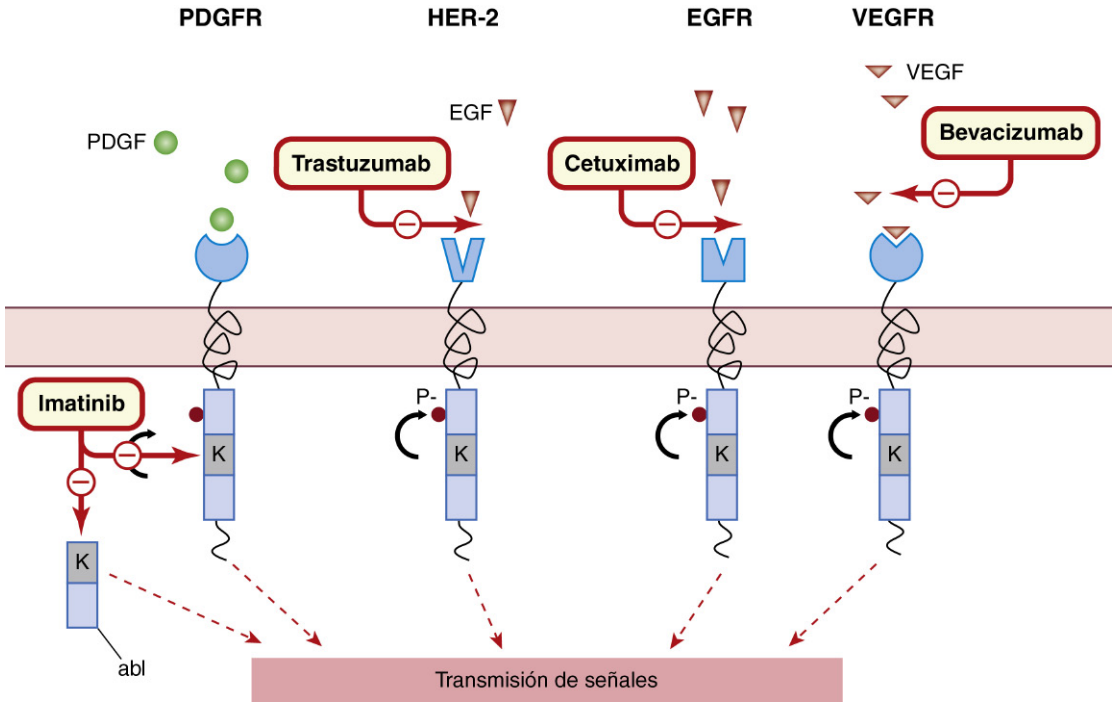


Fig. 56.8 Mecanismo de acción de los anticuerpos monoclonales antineoplásicos e inhibidores de las proteína cinasas. Numerosos tumores sobreexpresan los receptores de factores de crecimiento como el EGFR, el protooncogén HER2 o el VEGFR. Los anticuerpos monoclonales terapéuticos pueden inhibir estos receptores interactuando directamente con el propio receptor (p. ej., trastuzumab, cetuximab) o con el ligando (p. ej., bevacizumab) Una opción alternativa es reducir el estímulo de proliferación celular inhibiendo la cascada de transmisión de señales. Los receptores asociados a tirosina cinasas son buenas dianas, al igual que lo son determinadas cinasas oncogénicas como bcr/abl. EGFR, receptor del factor de crecimiento epidérmico; HER, factor de crecimiento epidérmico humano; K, dominio de cinasa en el receptor; P-, grupo fosfato; PDGFR, receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas; VEGFR, receptor del factor de crecimiento endotelial vascular.

Los efectos adversos son síntomas digestivos (dolor, diarrea, náuseas), fatiga, cefalea y en ocasiones exantema. La resistencia al imatinib, derivada de la mutación del gen de la cinasa, es un problema de creciente desarrollo. El proceso da lugar a una escasa o nula resistencia cruzada con otros inhibidores de la cinasa.

▼Recientemente se han desarrollado varios inhibidores de las tirosina cinasas semejantes, como el **axitinib,** el **crizotinib,** el **dasatinib,** el **erlotinib,** el **gefitinib,** el **imatinib,** el **lapatinib,** el **nilotinib,** el **pazopanib,** el **sunitinib** y el **vandetanib**. El **ruxolitinib** inhibe las cinasas JAK1 y JAK2 y el **vemurafenib** inhibe la cinasa BRAF. El **sorafenib,** el **everolimús** y el **temsirolimús** son inhibidores de pan-cinasas, de utilidad similar.

Fármacos antineoplásicos: anticuerpos monoclonales e inhibidores de las proteína cinasas

- Numerosos tumores sobreexpresan los receptores de factores de crecimiento que estimulan la proliferación y el crecimiento tumoral. Esto puede inhibirse mediante:
  - Anticuerpos monoclonales que se unen al dominio extracelular del receptor EGF (p, ej., **panitumumab**) o al receptor oncogénico HER2 (p. ej., **trastuzumab**) o que neutralizan los propios factores de crecimiento (p. ej., VEGF; **bevacizumab**).
  - Inhibidores de las proteína cinasas, los cuales evitan la transducción de señales desencadenada por los factores de crecimiento; inhiben cinasas oncogénicas específicas (p. ej., **imatinib**; bcr/abl) o receptores asociados a tirosina cinasas específicos (p. ej., receptor EGF; **erlotinib**) o varias cinasas asociadas a receptores (p. ej., **sorafenib**).
- Algunos anticuerpos monoclonales actúan directamente sobre las proteínas de la superficie celular de los linfocitos para producir lisis (p. ej., **rituximab**), evitando así la proliferación.

OTROS FÁRMACOS

Crisantaspasa

▼La **crisantaspasa** es un preparado de la enzima *asparaginasa,* que se administra mediante inyección. Convierte la asparagina en ácido aspártico y amoníaco. Es eficaz frente a células tumorales que, al haber perdido la capacidad de sintetizar asparagina, precisan una fuente exógena, como las células de la leucemia linfoblástica aguda. Dado que la mayor parte de las células normales pueden sintetizar asparagina, el fármaco tiene una acción bastante selectiva sobre ciertos tumores y presenta un efecto depresor muy escaso sobre la médula ósea, la mucosa del aparato digestivo o los folículos pilosos. Puede producir náuseas y vómitos, depresión del SNC, reacciones anafilácticas y lesión hepática.

Hidroxicarbamida

▼La **hidroxicarbamida** (hidroxiurea) es un análogo de la urea que inhibe la ribonucleótido reductasa, interfiriendo así en la conversión de los ribonucleótidos en desoxirribonucleótidos. Se emplea sobre todo en el tratamiento de la *policitemia rubra vera* (un trastorno mieloproliferativo del linaje de los eritrocitos). Su utilización, generalmente en dosis bajas, en el tratamiento de la anemia falciforme se describe en el capítulo 25. Presenta los efectos adversos propios de esta familia de fármacos, resultando significativa la depresión de médula ósea.

Bortezomib

▼El **bortezomib** es un tripéptido que contiene boro y que inhibe la función del proteosoma celular. Por alguna razón, las células que se dividen con rapidez son más sensibles a este fármaco que las normales, lo que lo convierte en un útil antineoplásico. Se usa principalmente para tratar el mieloma (neoplasia maligna clonal de las células plasmáticas).

Talidomida

▼Las investigaciones desarrolladas sobre el conocido efecto teratogénico de la **talidomida** pusieron de manifiesto que ejerce múltiples efectos sobre la transcripción de genes, la angiogénesis y la función del proteosoma, lo que llevó a que se realizaran con él ensayos sobre su eficacia como antineoplásico. En dichos ensayos se demostró eficaz en el tratamiento del mieloma, para el que se utiliza con profusión en la actualidad. Además de los efectos teratogénicos (irrelevantes con respecto al tratamiento del mieloma), entre los principales efectos adversos de la talidomida se cuenta la neuropatía periférica, que da lugar a debilidad y pérdida sensitiva irreversibles. Asimismo, incrementa la incidencia de trombosis y accidentes cerebrovasculares.

Se cree que un derivado de la talidomida, la **lenalidomida,** presenta menos efectos adversos aunque, a diferencia de la primera, puede inducir depresión de la médula ósea y neutropenia.

Modificadores de la respuesta biológica y otros

▼Los fármacos que potencian la respuesta del huésped se denominan *modificadores de la respuesta biológica*. Algunos, como el **interferón α** (y su derivado pegilado) se utilizan en el tratamiento de algunos tumores sólidos y linfomas, y la **aldesleucina** (interleucina-2 recombinante) se emplea en algunos tumores renales. La **tretinoína** (una forma de vitamina A; v. capítulo 27) es un potente inductor de la diferenciación de células leucémicas y se utiliza como complemento de la quimioterapia. Un compuesto relacionado es el **bexaroteno,** un antagonista de los receptores X retinoides (v. capítulo 3) que inhibe la proliferación y la diferenciación celulares.

El **porfímero** y la **temoporfina** son fármacos fotosensibilizadores de la hematoporfirina. Se acumulan en las células y las destruyen cuando son excitados por luz de una longitud de onda adecuada. Suelen utilizarse en casos en los que la fuente de luz puede dirigirse selectivamente sobre el tumor (p, ej., en tumores esofágicos obstructivos).

RESISTENCIA A LOS FÁRMACOS ANTINEOPLÁSICOS

La resistencia de las células neoplásicas a los fármacos citotóxicos puede ser *primaria* (está presente cuando se administra el fármaco por primera vez) o *adquirida* (se desarrolla durante el tratamiento con el fármaco). La resistencia adquirida puede deberse a una *adaptación* de las células tumorales o a una *mutación,* con aparición de células que se ven menos afectadas o que no se afecten por el fármaco y que, en consecuencia, tienen una ventaja selectiva sobre las células sensibles. Los siguientes son ejemplos de diferentes mecanismos de resistencia. Un enfoque crítico al respecto puede consultarse en Mimeault et al. (2008).

- *Reducción de la acumulación de fármacos citotóxicos* en las células como consecuencia de la mayor expresión en la superficie celular de proteínas de transporte de fármacos dependiente de energía. Estas son responsables de la resistencia a muchos antineoplásicos de estructura química diversa (doxorubicina, vinblastina, dactinomicina, etc.; v. Gottesman et al., 2002). Un miembro importante de este grupo es la *glucoproteína P* (gp-P/MDR1; v. capítulo 8). La glucoproteína P protege las células frente a toxinas ambientales. Actúa como una «aspiradora» hidrófoba, que capta fármacos cuando entran por la membrana celular y los expulsa. Se están investigando, como posibles complementos para el tratamiento, algunos fármacos no citotóxicos que vencen la multirresistencia.
- *Reducción de la cantidad de fármaco que capta la célula* (p. ej., en el caso del metotrexato).
- *Activación ineficiente del fármaco*. Algunos fármacos necesitan de la activación metabólica para que se manifieste su actividad antineoplásica. Si esta opción no funciona, dichos fármacos pueden resultar ineficaces. Ejemplos de esto son la conversión del fluorouracilo en FDUMP, la fosforilación de la citarabina y la conversión de la mercaptopurina en un falso nucleótido.
- *Aumento de la inactivación* (p. ej., citarabina, mercaptopurina).
- *Aumento de la concentración de la enzima diana* (metotrexato).
- *Reducción de la necesidad de sustrato* (crisantaspasa).
- *Aumento de la utilización de vías metabólicas alternativas* (antimetabolitos).
- *Rápida reparación de las lesiones del ADN inducidas por el fármaco* (alquilantes).
- *Alteración de la actividad de la diana,* por ejemplo, modificación de la topoisomerasa II (doxorubicina).
- *Mutaciones de distintos genes,* que dan lugar a dianas resistentes. Por ejemplo, el gen *p53* y la sobreexpresión de la familia de genes *Bcl-2* (varios citotóxicos).

COMBINACIÓN DE ANTINEOPLÁSICOS

El tratamiento con combinaciones de antineoplásicos aumenta la citotoxicidad frente a las células cancerosas sin incrementar necesariamente la toxicidad general. Por ejemplo, el metotrexato, que presenta una toxicidad fundamentalmente mielodepresora, se puede utilizar en un régimen con vincristina, que es fundamentalmente neurotóxica. Los pocos fármacos que tienen una baja mielotoxicidad, como el cisplatino y la bleomicina, son buenos candidatos para pautas de combinación. El tratamiento con combinaciones también reduce la probabilidad de desarrollar resistencia a fármacos individuales. Con frecuencia se administran los fármacos en dosis elevadas de manera intermitente en varios ciclos, con intervalos de 2-3 semanas entre los ciclos, en lugar de en pequeñas dosis de manera continua, ya que esto permite que la médula ósea se regenere durante los intervalos. Además, se ha demostrado que la misma dosis total de un fármaco es más eficaz cuando se administra en una o dos dosis elevadas que en muchas dosis pequeñas.

CONTROL DE LA EMESIS Y LA MIELODEPRESIÓN

EMESIS

Las náuseas y los vómitos inducidos por diversos quimioterápicos antineoplásicos son un importante condicionante del cumplimiento por parte del paciente (v. también capítulo 30). Suponen un problema especial con el cisplatino, pero también complican el tratamiento con muchos otros fármacos, como los alquilantes. Los antagonistas de los receptores de 5-hidroxitriptamina (5-HT_3) como el **ondansetrón** o el **granisetrón** (v. capítulos 15 y 30) son eficaces frente a los vómitos inducidos por los antineoplásicos y han revolucionado la quimioterapia con cisplatino. De los otros antieméticos disponibles, la **metoclopramida** en dosis altas, por vía intravenosa, ha resultado útil y con frecuencia se combina con dexametasona (capítulo 33) o **loracepam** (capítulo 44), que también ayudan a reducir los efectos adversos de la quimioterapia. Dado que la metoclopramida a menudo causa efectos adversos extrapiramidales en niños y adultos jóvenes, en su lugar se puede utilizar **difenhidramina** (capítulo 26).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

MIELODEPRESIÓN

La mielodepresión limita la utilización de muchos antineoplásicos. Las pautas para superar este problema son la extracción de parte de la médula ósea del paciente antes de administrar fármacos citotóxicos, purgarla de células cancerosas (p. ej., con anticuerpos monoclonales específicos) y reemplazarla posteriormente cuando se completa el tratamiento con citotóxicos. Ahora se emplea con frecuencia un protocolo de administración de alícuotas de células madre, cultivadas a partir de la sangre tras la administración del factor de crecimiento **molgramostim,** que aumenta su abundancia en la sangre, seguido de la obtención de células pluripotenciales de la sangre y su multiplicación *in vitro* con los factores de crecimiento hematopoyéticos necesarios (capítulo 25). La utilización de factores de crecimiento hematopoyéticos después del reemplazo de la médula ha tenido éxito en algunos casos. Otra posibilidad es la introducción, en la médula ósea que se ha extraído, de genes mutados que confieren resistencia a múltiples fármacos, de modo que cuando se reemplacen, las células de la médula ósea (pero no las células cancerosas) serán resistentes a la acción citotóxica de los antineoplásicos. El **ácido folínico** se administra como suplemento para prevenir la anemia o como «rescate» tras dosis elevadas de metotrexato.

DESARROLLOS FUTUROS

Como el lector habrá podido comprobar, el planteamiento actual de la quimioterapia oncológica incluye una mezcla ecléctica de fármacos, tanto antiguos como nuevos, todos diseñados para atacar selectivamente las células tumorales. Se han obtenido verdaderos avances terapéuticos, pero el «cáncer» como enfermedad (en realidad se trata de muchas enfermedades distintas con resultado similar) no ha sido todavía derrotado y continúa constituyendo un reto ingente para futuras generaciones de investigadores. En esta área de la terapéutica, probablemente más que en ninguna otra, el debate sobre la relación riesgo-beneficio del tratamiento y los aspectos relacionados con la calidad de vida de los pacientes tiene una importancia esencial y sigue siendo un aspecto preocupante (v. Duric y Stockler, 2001; Klastersky y Paesmans, 2001).

Entre los avances más recientes de la farmacoterapia en este ámbito puede decirse que los inhibidores de las tirosina cinasas y los biofármacos son los progresos más innovadores. Otros fármacos del tipo de los inhibidores de tirosina cinasas son objeto de una intensa investigación (v. Vargas et al., 2013), al igual que los antiangiógenos (similares al bevacizumab; v. Ferrarotto y Hoff, 2013). Los nuevos fármacos dirigidos contra el receptor HER2 en el cáncer de mama han sido revisados por Abramson y Arteaga (2011). Warner y Gustafsson (2010) han resaltado las opciones abiertas por el descubrimiento de una nueva isoforma del receptor de estrógenos, útil para tratar el cáncer de mama dependiente de hormonas y otros tumores.

▼ Durante años se han acumulado evidencias epidemiológicas y experimentales que indican que el uso crónico de inhibidores de la ciclooxigenasa (v. capítulo 26) protege contra tumores del tubo digestivo y, posiblemente, de otras localizaciones. La isoforma de la COX-2 está sobreexpresada en alrededor del 85% de los cánceres, y los prostanoides originados a partir de ella pueden activar vías de señalización que hacen que las células eludan la muerte por apoptosis. La bibliografía es controvertida al respecto, aunque las evidencias actuales son favorables al principio de que la COX-2 es una diana potencialmente importante en el desarrollo de antineoplásicos (v. Khan et al., 2011). Así, los inhibidores de la COX-2 pueden resultar útiles contra diversos cánceres, solos o en combinación con quimioterápicos convencionales (Ghosh et al., 2010; Kraus et al., 2013). En contra de lo esperado, ciertos autores (Gurpinar et al., 2013) sostienen que el mecanismo de acción de estos inhibidores en el cáncer no se relaciona con la inhibición de la COX. Ciertamente, el paso del tiempo resolverá tales paradojas.

La mayoría de los estudios se orientan hacia la genotipificación del tejido tumoral como medio de selección de las mejores combinaciones de fármacos para tratar a cada paciente, en función de la anomalía genética específica presente en las células tumorales en cada caso (v. una breve revisión de Patel et al., 2013). Este planteamiento, aunque en sus fases iniciales, comienza a arrojar resultados prometedores de cara a la optimización del tratamiento del melanoma y el cáncer pulmonar, y se espera que se desarrolle con rapidez.

BIBLIOGRAFÍA Y LECTURAS RECOMENDADAS

Textos generales

Airley, R., 2009. Anticancer Drugs. Wiley-Blackwell, Chichester. (*Recent textbook covering all aspects from basic pharmacology to clinical use*)

Mecanismos de la carcinogénesis

Buys, C.H.C.M., 2000. Telomeres, telomerase and cancer. N. Engl. J. Med. 342, 1282-1283, (*Clear, concise coverage*)

Chambers, A.F., Groom, A.C., MacDonald, I.C., 2002. Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites. Nat. Rev. Cancer 2, 563-567. (*Review; stresses the importance of metastases in most cancer deaths, discusses the mechanisms involved in metastasis and raises the possibility of targeting these in anticancer drug development*)

Griffioen, A., Molema, G., 2000. Angiogenesis: potentials for pharmacologic intervention in the treatment of cancer, cardiovascular diseases and chronic inflammation. Pharmacol. Rev. 52, 237-268. (*Comprehensive review covering virtually all aspects of angiogenesis and the potential methods of modifying it to produce an antineoplastic effect*)

Mimeault, M., Hauke, R., Batra, S.K., 2008. Recent advances on the molecular mechanisms involved in the drug resistance of cancer cells and novel targeting therapies. Clin. Pharmacol. Ther. 83, 673-691. (*Comprehensive review covering all aspects of this field*)

Weinberg, R.A., 1996. How cancer arises. Sci. Am. Sept., 42-48. (*Simple, clear overview, listing main oncogenes, tumour suppressor genes and the cell cycle; excellent diagrams*)

Tratamiento antineoplásico

Gottesman, M.M., Fojo, T., Bates, S.E., 2002. Multidrug resistance in cancer: role of ATP-dependent transporters. Nat. Rev. Cancer 2, 48-56. (*Outlines cellular mechanisms of resistance; describes ATP-dependent transporters, emphasising those in human cancer; considers resistance reversal strategies*)

Krause, D.S., Van Etten, R., 2005. Tyrosine kinases as targets for cancer therapy. N. Engl. J. Med. 353, 172-187. (*Excellent review on tyrosine kinases as targets; good diagrams and tables as well as a highly readable style*)

Savage, D.G., Antman, K.H., 2002. Imatinib mesylate – a new oral targeted therapy. N. Engl. J. Med. 346, 683-693. (*Review with detailed coverage of this drug for chronic myelogenous leukaemia; very good diagrams*)

Nuevas direcciones y otros aspectos

Abramson, V., Arteaga, C.L., 2011. New strategies in HER2-overexpressing breast cancer: many combinations of targeted drugs available. Clin. Cancer Res. 17, 952-958. (*Deals mainly with ways in which the use of existing biologics can be optimized, but also discusses several new therapeutic directions.*)

Duric, V., Stockler, M., 2001. Patients' preferences for adjuvant chemotherapy in early breast cancer. Lancet Oncol. 2, 691-697. (*The title is self-explanatory; deals with patients' assessment of quality of life issues*)

Ferrarotto, R., Hoff, P.M., 2013. Antiangiogenic drugs for colorectal cancer: exploring new possibilities. Clin. Colorect. Cancer 12, 1-7. (*Good review of this field, clinical in tone and content*)

Ghosh, N., Chaki, R., Mandal, V., Mandal, S.C., 2010. COX-2 as a target for cancer chemotherapy. Pharmacol. Rep. 62, 233-244. (*Excellent review of this, often controversial, area*)

Gurpinar, E., Grizzle, W.E., Piazza, G.A., 2013. COX-independent mechanisms of cancer chemoprevention by anti-inflammatory drugs. Frontiers Oncol. 3, 1-81. (*A contrarian viewpoint on the target of action of COX-2 inhibitors in cancer. Interesting reading*)

Keith, W.N., Bilsland, A., Hardie, M., Evans, T.R., 2004. Drug insight: cancer cell immortality – telomerase as a target for novel cancer gene therapies. Nat. Clin. Pract. Oncol. 1, 88-96.

Khan, Z., Khan, N., Tiwari, R.P., Sah, N.K., Prasad, G.B., Bisen, P.S., 2011. Biology of COX-2: an application in cancer therapeutics. Curr. Drug Targets 12, 1082-1093.

Klastersky, J., Paesmans, M., 2001. Response to chemotherapy, quality of life benefits and survival in advanced non-small lung cancer: review of literature results. Lung Cancer 34, S95-S101. (*Another paper that addresses quality of life issues surrounding chemotherapy*)

Kraus, S., Naumov, I., Arber, N., 2013. COX-2 active agents in the chemoprevention of colorectal cancer. Recent Results Cancer Res. 191, 95-103.

Patel, L., Parker, B., Yang, D., Zhang, W., 2013. Translational genomics in cancer research: converting profiles into personalized cancer medicine. Cancer Biol. Med. 10, 214-220. (*Discusses prospects for personalised cancer therapy based on genotyping*)

Tookman, L., Roylance, R., 2010. New drugs for breast cancer. Br. Med. Bull. 96, 111-129. (*Easy-to-read account of the use and actions of biologics in breast cancer and a review of some promising new leads in the field. Recommended*)

Vargas, L., Hamasy, A., Nore, B.F., Smith, C.I., 2013. Inhibitors of BTK and ITK: state of the new drugs for cancer, autoimmunity and inflammatory diseases. Scand. J. Immunol. 78, 130-139. (*An excellent account of this area together with a discussion of 'loss of function' mutations in these kinases that may predispose towards cancer. Good diagrams*)

Warner, M., Gustafsson, J.A., 2010. The role of estrogen receptor beta (ERbeta) in malignant diseases – a new potential target for antiproliferative drugs in prevention and treatment of cancer. Biochem. Biophys. Res. Commun. 396, 63-66. (*The title is self explanatory. A thought-provoking paper if you have an interest in oestrogen receptors and cancer*)

Recursos útiles en Internet

<www.cancer.org/>. (*The US equivalent of the website below. The best sections for you are those marked Health Information Seekers and Professionals*)

<www.cancerresearchuk.org>. (*The website of Cancer Research UK, the largest cancer charity in the UK. Contains valuable data on the epidemiology and treatment of cancer, including links to clinical trials. An excellent resource*)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

57 Efectos adversos de los fármacos

RESUMEN

Este capítulo aborda los efectos perjudiciales de los fármacos, tanto en su uso terapéutico –las denominadas reacciones adversas a los medicamentos– como en el caso de sobredosis deliberada o accidental. Nos centraremos en los efectos perjudiciales graves, a veces potencialmente mortales o irreversibles, diferenciados de los efectos secundarios menores, propios de prácticamente todos los medicamentos, según se describe a lo largo del libro. En este capítulo veremos la clasificación de las reacciones adversas a los fármacos para, a continuación, pasar a tratar los aspectos referidos a la toxicidad farmacológica: pruebas de toxicidad en el desarrollo de fármacos, mecanismos de lesión celular inducidos por toxinas, mutagénesis y carcinogénesis, teratogénesis y reacciones alérgicas.

INTRODUCCIÓN

Se atribuye a Paracelso, un alquimista del siglo XVI, el aforismo que sostiene que todos los fármacos son venenos: «… la dosis hace que el fármaco sea un veneno o un remedio». En la actualidad, los efectos tóxicos de los fármacos continúan siendo importantes en el contexto de las sobredosis (la autointoxicación genera aproximadamente el 10% de la carga laboral en los servicios de urgencia en el Reino Unido, mientras que el envenenamiento con intención homicida es muy poco frecuente). Algunos individuos sensibles pueden experimentar toxicidad relacionada con la dosis incluso con dosis terapéuticas. Parte de esta sensibilidad viene determinada genéticamente y, dentro de este ámbito, las pruebas genómicas como medios para evitar este tipo de adversidades parecen estar abriéndose paso en la práctica clínica (capítulo 11).

Durante el desarrollo de nuevos fármacos potenciales (v. capítulo 60) se realizan estrictas pruebas de toxicidad en animales (v. más adelante), que incluyen pruebas de posibles efectos carcinogénicos y teratogénicos, y de toxicidad específica para los distintos órganos, dándose muchas veces el caso de que la investigación sobre un compuesto se interrumpa antes de que llegue a ser probado en humanos. Estos estudios de toxicidad forman parte del conjunto de datos que las farmacéuticas suelen remitir a los organismos reguladores cuando solicitan la autorización de comercialización de un nuevo fármaco. No obstante, a menudo se registran efectos perjudiciales tras la comercialización para uso humano, por aparición de efectos adversos no detectados en animales. A dichos efectos perniciosos se les suele designar como «reacciones adversas a los medicamentos» (RAM) y constituyen una prioridad para las autoridades responsables de la regulación de los fármacos, a las que compete el establecimiento de su seguridad y eficacia. Una preocupación especial es la que suscitan las reacciones no predecibles. Algunas RAM son consecuencia del efecto principal del fármaco, mientras que otras (p. ej., las reacciones inmunitarias) son impredecibles, a veces graves y probablemente se registran solo en algunos pacientes.

Las RAM clínicamente importantes son frecuentes, costosas y evitables (v. Pirmohamed et al., 2004).[1] Cualquier órgano puede ser la diana principal y diversos sistemas pueden verse afectados de forma simultánea. El paso del tiempo ayuda a identificar si un determinado episodio es una RAM. En este contexto se reconocen diversos patrones. A veces, los síntomas y signos se presentan poco después de la administración del fármaco o de la interrupción de su uso, en tanto que, en otras ocasiones, los efectos adversos solo se producen tras una utilización prolongada (p. ej., *osteoporosis* durante la administración a largo plazo de tratamientos con dosis altas de glucocorticoides [capítulo 33] o *discinesia tardía* en el uso continuado de antipsicóticos [capítulo 46]). Ciertos efectos adversos se presentan al terminar el tratamiento, bien a los pocos días (p. ej., la taquicardia que se da al interrumpir bruscamente el bloqueo con receptores β-adrenérgicos), o bien una vez transcurrido un tiempo, apareciendo por primera vez incluso meses o años después de haber interrumpido el tratamiento, como en el caso de ciertas neoplasias malignas secundarias que se manifiestan tras un tratamiento de quimioterapia satisfactorio. En consecuencia, prever, evitar, conocer y responder a las reacciones adversas a los fármacos es uno de los más significados desafíos y una de las labores más importantes de la práctica clínica.

CLASIFICACIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS A LOS MEDICAMENTOS

Los efectos perjudiciales de los fármacos pueden estar relacionados o no con su acción farmacológica principal. En cualquier caso, la variabilidad interindividual (v. capítulo 11) es esencial para determinar la respuesta de cada paciente y su predisposición a padecer tales efectos. Aronson y Ferner (2003) indicaron que las RAM deben describirse en relación con las dosis a las que aparecen, su evolución temporal y la predisposición a las mismas.

EFECTOS ADVERSOS RELACIONADOS CON LA ACCIÓN FARMACOLÓGICA CONOCIDA DEL FÁRMACO

Muchos efectos adversos relacionados con las acciones farmacológicas conocidas del medicamento son predecibles, sobre todo cuando se comprenden bien estas acciones. En ocasiones, se denominan reacciones adversas de tipo A («aumentadas») (Rawlins y Thompson, 1985) y se relacionan con la dosis y la predisposición individual. Muchas de estas reacciones se han descrito en los capítulos previos. Por ejemplo, los antagonistas de los receptores adrenérgicos α_1 producen hipotensión postural, los anticoagulantes causan hemorragia, los ansiolíticos producen sedación, etc. En muchos casos, este tipo de efecto adverso es reversible y, con frecuencia, el problema se puede solucionar reduciendo la dosis. Estos efectos pueden llegar a ser graves (p. ej., hemorragia intracerebral por anticoagulantes,

[1]En el Reino Unido, el 6,5% de los ingresos hospitalarios se debieron a RAM, con un coste proyectado de 466 millones de libras esterlinas. Los fármacos antiagregantes plaquetarios, diuréticos, antiinflamatorios no esteroideos y los anticoagulantes fueron responsables del 50% de las RAM. El 2,3% de los pacientes fallecieron. La mayor parte de los episodios eran evitables.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

coma hipoglucémico por insulina) y, en ocasiones, no son fácilmente reversibles, por ejemplo, la dependencia inducida por los analgésicos opioides (v. capítulo 49).

Algunos efectos adversos relacionados con la acción principal de un fármaco dan lugar a episodios aislados más que a síntomas graduales y, en ocasiones, son difíciles de detectar. Por ejemplo, los fármacos que bloquean la ciclooxigenasa (COX) 2 (incluidos los «coxib», como el **rofecoxib,** el **celecoxib** y el **valdecoxib** y algunos antiinflamatorios no esteroideos [AINE] convencionales) elevan el riesgo de infarto de miocardio según un patrón dependiente de la dosis (capítulo 26). Este potencial era predecible a partir de la capacidad de los fármacos de inhibir la biosíntesis de prostaciclinas y aumentar la presión arterial, y los estudios iniciales ya apuntaban a ello. Sin embargo, resultó difícil demostrar este efecto por la elevada incidencia poblacional de trombosis coronaria y fue solo al realizar ensayos clínicos controlados con placebo para otra indicación (se esperaba que los inhibidores de COX-2 permitieran prevenir el cáncer de colon), cuando se logró confirmar de forma inequívoca este efecto.

EFECTOS ADVERSOS NO RELACIONADOS CON LA ACCIÓN FARMACOLÓGICA CONOCIDA DEL FÁRMACO

Los efectos adversos no relacionados con el principal efecto farmacológico pueden ser previsibles cuando un fármaco se toma en dosis excesivas, por ejemplo la hepatotoxicidad por **paracetamol** o los acúfenos por **ácido acetilsalicílico;** cuando la sensibilidad se halla aumentada, por ejemplo durante el embarazo, o cuando existe un trastorno predisponente, como en la carencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa o en presencia de una mutación del ADN mitocondrial que predisponga a la ototoxicidad por aminoglucósidos (capítulo 11).

Las reacciones imprevisibles no relacionadas con el efecto principal del fármaco (a veces llamadas *idiosincrásicas* o de tipo B [por el término inglés *bizarre,* «raro»], según la clasificación de Rawlins y Thomson [1985]) son iniciadas con frecuencia por un metabolito químicamente reactivo y no por el fármaco original. Ejemplos de este tipo de RAM, a menudo de naturaleza inmunitaria, son la necrosis hepática o renal inducida por fármacos, la depresión de médula ósea, la carcinogénesis y la alteración del desarrollo fetal. Entre los efectos adversos imprevisibles, infrecuentes pero graves, que se han citado en capítulos anteriores, cabe reseñar la anemia aplásica por **cloranfenicol** y la anafilaxia en respuesta a la **penicilina.** Suelen ser graves (en caso contrario pasan a menudo desapercibidas) y su existencia es importante para determinar la seguridad de los medicamentos.

TOXICIDAD FARMACOLÓGICA

ESTUDIOS DE TOXICIDAD

Para identificar los riesgos potenciales de los nuevos fármacos antes de su administración a seres humanos, se realizan estudios de toxicidad en animales. Estos estudios suponen la realización de un amplio espectro de pruebas en distintas especies, como la administración del fármaco a largo plazo, la monitorización regular en busca de anomalías fisiológicas o bioquímicas y un examen *post mortem* detallado al final del estudio en busca de anomalías macroscópicas o histológicas. Las pruebas de toxicidad se realizan con dosis muy superiores a las empleadas terapéuticamente y permiten determinar qué órganos y tejidos son las posibles «dianas» para los efectos tóxicos de los fármacos. Para evaluar si los efectos tóxicos son reversibles, se realizan los estudios de recuperación, prestándose especial atención a los cambios irreversibles, como la carcinogénesis o la neurodegeneración. La premisa básica es que los efectos tóxicos que origina un fármaco son similares en el ser humano y en otros animales. Sin embargo, existen notables variaciones entre especies, especialmente en las enzimas metabolizadoras; por ello, puede formarse un metabolito tóxico en una especie determinada y no en otra, por lo que las pruebas de toxicidad en animales no siempre constituyen una herramienta fiable. El **pronetalol,** el primero de los antagonistas de los receptores β-adrenérgicos que se sintetizó, no se llegó a desarrollar por su carcinogenicidad en ratones; posteriormente se comprobó que esta carcinogénesis solo se producía en una cepa, aunque por entonces ya se estaban desarrollando otros β-bloqueantes.

Los efectos tóxicos pueden oscilar entre inapreciables o ser tan graves que descarten seguir desarrollando el compuesto. En los fármacos destinados a enfermedades más graves pueden aceptarse niveles intermedios de toxicidad (p. ej., para el sida o para el cáncer), lo que suele dificultar la decisión de continuar o no con el desarrollo del fármaco. Si se continúa el desarrollo, los estudios de seguridad pueden concentrarse en el sistema biológico «señalado» como diana potencial de la toxicidad en los estudios en animales.[2] La *seguridad* de un fármaco (a diferencia de la toxicidad) solo se puede establecer durante su utilización en seres humanos.

Tipos de toxicidad farmacológica

- Los efectos tóxicos de los fármacos pueden estar:
  - Relacionados con la acción farmacológica principal, por ejemplo, hemorragia con anticoagulantes.
  - No relacionados con la acción farmacológica principal, por ejemplo, lesión hepática con **paracetamol.**
- Algunas reacciones adversas aparecen con dosis terapéuticas ordinarias y son impredecibles, graves e infrecuentes (p. ej., agranulocitosis con **carbimazol**). Estas reacciones (llamadas idiosincrásicas) son inevitables y solamente se detectan tras la utilización generalizada de un nuevo fármaco. A veces es posible desarrollar una prueba para descartar a las personas sensibles a la exposición a un fármaco (p. ej., de variantes de ADN mitocondrial/predisposición aumentada a ototoxicidad por aminoglucósidos).
- Los efectos adversos no relacionados con la acción principal del fármaco con frecuencia son causados por metabolitos reactivos o por reacciones inmunitarias.

MECANISMOS GENERALES DE LESIÓN Y MUERTE CELULAR INDUCIDA POR TÓXICOS

Las concentraciones tóxicas de los fármacos o sus metabolitos pueden producir una necrosis celular. Sin embargo, especialmente en la toxicidad crónica, la muerte celular programada (apoptosis; v. capítulo 5) se reconoce como elemento de igual o mayor importancia.

Los metabolitos químicamente reactivos de los fármacos pueden formar enlaces covalentes con moléculas diana o dañar al tejido mediante interacciones no covalentes. El hígado tiene gran importancia en el metabolismo de los fármacos (capítulo 9), de modo que los hepatocitos quedan expuestos

[2]El valor de los estudios de toxicidad queda ilustrado por la experiencia con el **triparanol,** un hipocolesterolemiante comercializado en EE. UU. en 1959. Tres años después, un equipo de la Food and Drug Administration, tras haber recibido una advertencia anónima, realizó una visita sorpresa al laboratorio responsable, la cual demostró la falsificación de los datos toxicológicos que indicaban que habían aparecido cataratas en ratas y perros. El fármaco fue retirado, pero algunos pacientes que lo habían estado consumiendo durante 1 año o más desarrollaron cataratas. Ahora, las autoridades reguladoras requieren que las pruebas de toxicidad se realicen bajo un código de actuación definido (el código de *Buenas Prácticas de Laboratorio*), que incluye muchos sistemas de seguridad para minimizar el riesgo de error o fraude.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

a elevadas concentraciones de metabolitos recién producidos. Los fármacos y metabolitos polares se concentran en el líquido tubular renal a medida que se reabsorbe el agua, de forma que los túbulos renales se encuentran expuestos a concentraciones más elevadas que otros tejidos. Diversos fármacos hepatotóxicos (p. ej., paracetamol) son también nefrotóxicos. Por consiguiente, el daño hepático o renal suele ser razón suficiente para la suspensión del desarrollo de un fármaco en el curso de las pruebas de toxicidad de modo que las pruebas bioquímicas de lesión hepática (generalmente las concentraciones de transaminasas en plasma o suero sanguíneos) y las de función renal (las más habituales son las de concentración de creatinina) se realizan sistemáticamente.

INTERACCIONES NO COVALENTES

▼ Los metabolitos reactivos de los fármacos participan en distintos procesos no covalentes, potencialmente citotóxicos, y que incluyen:

- Peroxidación lipídica.
- Generación de radicales reactivos de oxígeno.
- Agotamiento de las reservas de glutatión (GSH) reducido.
- Modificación de grupos sulfhidrilo.

Peroxidación lipídica

▼ La peroxidación lipídica de los lípidos poliinsaturados puede ser iniciada tanto por los metabolitos reactivos como por los radicales reactivos de oxígeno generados por dichos metabolitos (fig. 57.1). Los peroxirradicales lipídicos ($ROO^{\bullet}$) dan lugar a hidroperóxidos lipídicos (ROOH), que producen nuevos peroxirradicales lipídicos. Esta reacción en cadena (una cascada peroxidativa) afecta finalmente a gran parte de los lípidos de la membrana. Los mecanismos de defensa, como por ejemplo la GSH-peroxidasa y la vitamina E, protegen frente a este efecto. La lesión celular surge por una alteración de la permeabilidad de la membrana o por las reacciones de los productos de la peroxidación lipídica con proteínas.

Especies reactivas del oxígeno

▼ La reducción del oxígeno molecular hasta producir anión superóxido ($O_2^{-\bullet}$) puede venir seguida por la conversión enzimática a peróxido de hidrógeno (H_2O_2) o a moléculas reactivas como los radicales hidroperoxi ($HOO^{\bullet}$) o hidroxilo ($OH^{\bullet}$) u oxígeno singlete. Estos compuestos reactivos derivados del oxígeno son citotóxicos, tanto de forma directa como a través de la peroxidación lipídica y tienen importancia en la excitotoxicidad y la neurodegeneración (capítulo 40, fig. 40.2).

Agotamiento del glutatión

▼ El ciclo de reducción-oxidación del GSH protege a las células del estrés oxidativo. El GSH se puede agotar por la acumulación de los productos derivados de la oxidación normal del metabolismo celular y la acción de sustancias químicas. El GSH normalmente se encuentra en equilibrio con su disulfuro, el GSSG, mediante una reacción de oxidorreducción. Los compuestos oxidantes convierten el GSH en GSSG y el GSH se regenera por una GSSG-reductasa dependiente de NADPH. Cuando el GSH celular desciende hasta el 20-30% de lo normal, se altera la defensa celular frente a los compuestos tóxicos y puede sobrevenir la muerte celular.

Modificación de los grupos sulfhidrilo

▼ La modificación de los grupos sulfhidrilo puede estar producida tanto por sustancias oxidantes que alteran los grupos sulfhidrilo de forma reversible como por una interacción covalente. Los grupos sulfhidrilo libres desempeñan un papel crítico en la actividad catalítica de muchas enzimas. La proteína del citoesqueleto actina, la GSH reductasa y las ATPasas transportadoras de Ca^{2+} de la membrana plasmática y del retículo endoplásmico son importantes dianas para la modificación de los grupos sulfhidrilos por metabolitos reactivos. Las ATPasas transportadoras de Ca^{2+} mantienen la concentración citoplásmica de Ca^{2+} alrededor de 0,1 μmol/l, mientras que la concentración extracelular de Ca^{2+} es superior a 1 mmol/l. La inactivación de estas enzimas da lugar a un aumento mantenido del Ca^{2+} celular (al igual que el incremento de la permeabilidad de la membrana; v. anteriormente) y esto compromete la viabilidad celular. Entre los procesos letales que conducen a la muerte celular después de una sobrecarga aguda de Ca^{2+} figuran la activación de enzimas degradativas (proteasas neutras, fosfolipasas, endonucleasas) y proteína cinasas, la lesión mitocondrial y las alteraciones del citoesqueleto (p. ej., modificación de la asociación entre la actina y las proteínas fijadoras de actina).

INTERACCIONES COVALENTES

Se pueden producir interacciones covalentes entre los fármacos y el ADN, las proteínas/péptidos, los lípidos y los hidratos de carbono. La unión covalente al ADN es un mecanismo básico de acción de los productos químicos mutagénicos; este tema se tratará más adelante. Diversos productos químicos no mutagénicos también forman enlaces covalentes con macromoléculas, aunque la relación entre estos enlaces y la lesión celular no se comprende del todo. Por ejemplo, el inhibidor de la colinesterasa paraoxón (el metabolito activo del insecticida paratión) se combina con la acetilcolinesterasa en la unión neuromuscular (capítulo 13) y provoca una necrosis del músculo esquelético. Una toxina procedente de una seta muy venenosa, *Amanita phalloides,* se une a la actina interfiriendo en su despolimerización, mientras que otra toxina de la misma seta se une a la ARN polimerasa alterando la síntesis de proteínas.

Mecanismos generales de lesión y muerte celular



- La lesión/muerte celular inducida por fármacos generalmente está producida por metabolitos reactivos del fármaco, implicando interacciones no covalentes y covalentes con las moléculas diana. La muerte celular por apoptosis es frecuente.
- Las interacciones no covalentes incluyen:
  - Peroxidación lipídica mediante una reacción en cadena.
  - Generación de radicales de oxígeno citotóxicos.
  - Agotamiento de las reservas de glutatión reducido.
  - Modificaciones de los grupos sulfhidrilo de enzimas clave (p. ej., Ca^{2+}-ATPasas) y proteínas estructurales.
- Las interacciones covalentes, como la formación de complejos entre el metabolito del **paracetamol** (NAPBQI: *N*-acetil-*p*-benzoquinona imina) y las macromoléculas celulares (v. fig. 57.1). La unión covalente a proteínas puede producir inmunogenicidad; la unión a ADN puede causar carcinogénesis y teratogénesis.

HEPATOTOXICIDAD

Muchos fármacos son capaces de causar una hepatopatía, que se manifiesta clínicamente como hepatitis o, en los casos menos graves, como anomalías bioquímicas (p. ej., aumento de la actividad plasmática de la aspartato aminotransferasa, una enzima liberada por los hepatocitos dañados). El paracetamol y el **halotano** producen hepatotoxicidad por los mecanismos de lesión celular descritos anteriormente. En algunos casos (p. ej., **isoniacida, fenitoína**), la hepatotoxicidad se ha relacionado con la existencia de diferencias genéticas en el metabolismo de los fármacos (v. capítulo 11). No es raro observar alteraciones leves de la función hepática inducidas por fármacos, aunque el mecanismo de la lesión hepática con frecuencia es poco conocido (p. ej., *estatinas;* capítulo 23). Cuando aparecen estas anomalías de laboratorio leves no siempre es necesario interrumpir el tratamiento. Sin embargo, se debe ser prudente, ya que se han producido casos de cirrosis causada por **metotrexato** a largo plazo en bajas dosis para el tratamiento de la artritis y la psoriasis (v. capítulos 26 y 27). La **clorpromacina** (capítulo 46) y los andrógenos (capítulo 35) provocan una hepatotoxicidad de diferente tipo, en concreto, una ictericia obstructiva reversible.

La hepatotoxicidad producida por la sobredosis de **paracetamol** sigue siendo una causa frecuente de muerte por

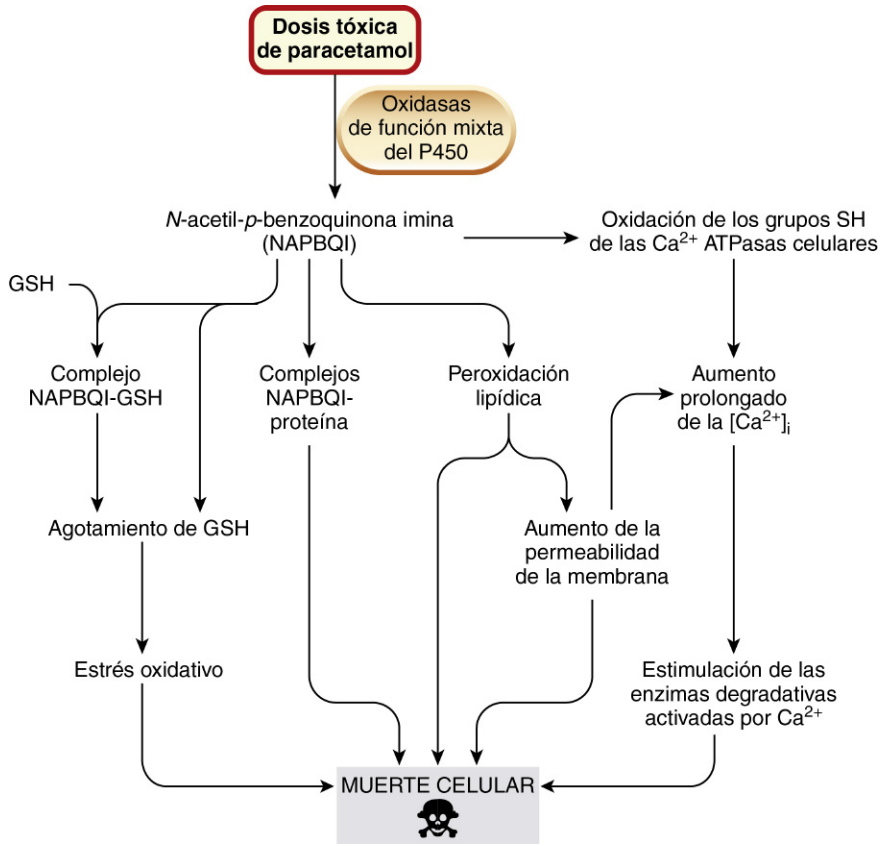


Fig. 57.1 Posibles mecanismos de la muerte celular hepática resultante del metabolismo del paracetamol a *N*-acetil-p-benzoquinona imina (NAPBQI). GSH, glutatión. *(Basado en datos de Boobis AR et al. 1989 Trends Pharmacol Sci 10, 275–280 y Nelson SD, Pearson PG 1990 Annu Rev Pharmacol Toxicol 30, 169.)*

autoenvenenamiento. En el capítulo 26 se muestra un esquema de las reacciones iniciales en las que interviene este fármaco. El envenenamiento por paracetamol ejemplifica muchos de los mecanismos generales de lesión celular anteriormente mencionados. Con dosis tóxicas de paracetamol, las enzimas que catalizan las reacciones normales de conjugación se saturan y las oxidasas de función mixta convierten el fármaco en su metabolito reactivo, *N*-acetil-*p*-benzoquinona imina (NAPBQI). Como se explica en el capítulo 9, la toxicidad del paracetamol es mayor en los pacientes en los que existe una inducción de las enzimas P450, por ejemplo, por el consumo excesivo crónico de alcohol. La NAPBQI inicia varias de las interacciones covalentes y no covalentes descritas anteriormente e ilustradas en la figura 57.1. Para que tenga lugar la muerte celular es importante el estrés oxidativo debido al agotamiento de las reservas de GSH. La regeneración de GSH a partir de GSSG depende de la disponibilidad de cisteína, por lo que la disponibilidad intracelular de esta puede ser un factor limitante. La *acetilcisteína* o la *metionina* pueden sustituir a la cisteína, aumentando la disponibilidad de GSH; se utilizan para tratar pacientes con una intoxicación grave por paracetamol.

También puede aparecer una lesión hepática por mecanismos inmunitarios (v. más adelante), los cuales se han relacionado especialmente con la hepatitis por **halotano** (v. capítulo 41).

Hepatotoxicidad

- Los hepatocitos están expuestos a metabolitos reactivos de los fármacos según son formados por las enzimas del P450.
- Puede producirse hepatopatía por varios mecanismos de lesión celular; el **paracetamol** ejemplifica muchos de estos mecanismos (v. fig. 57.1).
- Algunos fármacos (p. ej., **clorpromacina**) causan una ictericia colestásica reversible.
- Algunas veces intervienen mecanismos inmunitarios (p. ej., **halotano**).

NEFROTOXICIDAD

La nefrotoxicidad inducida por fármacos constituye un problema clínico frecuente: los AINE (tabla 57.1) y los inhibidores

Tabla 57.1 Efectos adversos de los antiinflamatorios no esteroideos sobre el riñón

Causa	Efectos adversos
Acción farmacológica principal (p. ej., inhibición de la síntesis de prostaglandinas)	Insuficiencia renal aguda isquémica Retención de sodio (provoca o exacerba la hipertensión arterial o la insuficiencia cardíaca) Retención de agua Hipoaldosteronismo hiporreninémico (ocasiona hiperpotasemia)
No relacionados con la acción farmacológica principal (nefritis intersticial de tipo alérgico)	Insuficiencia renal Proteinuria
Se desconoce si existe o no una relación con la acción farmacológica principal (nefropatía por analgésicos)	Necrosis papilar Insuficiencia renal crónica

Adaptado de Murray y Brater 1993.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de la enzima de conversión de angiotensina (ECA) se encuentran entre las causas más frecuentes de insuficiencia renal aguda. Estos efectos generalmente están causados por la acción principal de estos fármacos, la cual, aunque se tolera bien en sujetos sanos, provoca insuficiencia renal en sujetos con enfermedades que alteran el filtrado glomerular.

Nefrotoxicidad

- El riñón está expuesto a altas concentraciones de fármacos y de metabolitos farmacológicos según se concentra la orina.
- Puede aparecer la lesión renal por los mecanismos generales de lesión celular, que pueden producir una necrosis papilar o una necrosis tubular.
- La inhibición de la síntesis de prostaglandinas por los antiinflamatorios no esteroideos produce vasoconstricción y reduce el filtrado glomerular.

MUTAGÉNESIS Y VALORACIÓN DEL POTENCIAL GENOTÓXICO

La mutagénesis inducida por fármacos es una causa destacada de carcinogénesis y teratogénesis. El registro de especialidades farmacéuticas requiere una completa valoración de su potencial genotóxico. Dado que no hay una única prueba adecuada, el abordaje habitual consiste en realizar una batería de estudios de genotoxicidad *in vitro* e *in vivo*, que suele incluir pruebas de mutación de genes en bacterias, pruebas de alteración cromosómica *in vitro* e *in vivo*, y pruebas *in vivo* de toxicidad reproductiva y carcinogenicidad (v. más adelante).

MECANISMOS BIOQUÍMICOS DE LA MUTAGÉNESIS

Diversos productos químicos provocan mutaciones debidas a modificaciones covalentes en el ADN. Ciertas mutaciones favorecen la carcinogénesis si la secuencia del ADN afectada codifica una proteína implicada en la regulación del crecimiento celular. Generalmente se requiere más de una mutación en una célula para que esta inicie los cambios que dan lugar a una neoplasia, estando especialmente implicadas las mutaciones de los protooncogenes (que regulan el crecimiento celular) y de los genes supresores de tumores (que codifican sustancias que inhiben la transcripción de los oncogenes) (v. capítulos 5 y 56).

▼ La mayoría de los carcinógenos químicos actúan modificando las bases del ADN, especialmente la guanina, cuyas posiciones O6 y N7 se combinan fácilmente mediante una interacción covalente con metabolitos reactivos de los carcinógenos químicos. La sustitución en posición O6 es más probable que origine un efecto mutagénico permanente, ya que las sustituciones en la posición N7 se suelen reparar rápidamente.

La accesibilidad de las bases del ADN al ataque químico es mayor cuando el ADN se encuentra en proceso de replicación (es decir, durante la división celular). Por tanto, la probabilidad de lesión genética debida a muchos de los mutágenos depende de la frecuencia de división celular. El feto en desarrollo es especialmente vulnerable, por lo que los fármacos mutagénicos también son potencialmente teratogénicos (v. más adelante). Esto también es importante en relación con la mutagénesis de las células germinales, especialmente en las niñas, dado que en el ser humano la producción de ovocitos primarios se debe a una rápida sucesión de divisiones mitóticas en las fases más precoces de la embriogénesis. Cada uno de estos ovocitos primarios solo sufre dos divisiones posteriores, mucho más tarde, en el momento de la ovulación. Por tanto, durante el inicio del embarazo es cuando las células germinales del embrión femenino en desarrollo tienen más probabilidad de experimentar mutagénesis, transmitiéndose estas mutaciones a la progenie concebida muchos años después. En el varón, las divisiones de las células germinales tienen lugar a lo largo de toda la vida, por lo que siempre existe sensibilidad de las células germinales a los mutágenos.

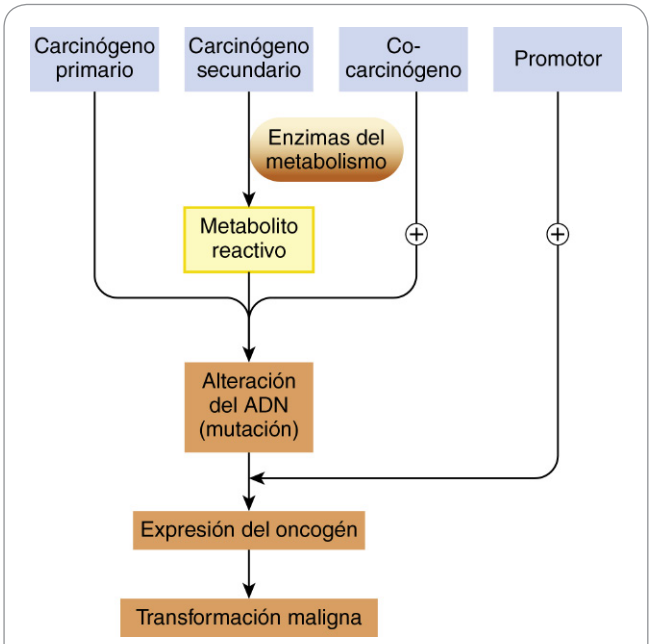


Fig. 57.2 Secuencia de acontecimientos en la mutagénesis y la carcinogénesis.

CARCINOGÉNESIS

La alteración del ADN es el primer paso de la carcinogénesis (v. capítulos 5 y 56). Los compuestos carcinógenos pueden interactuar con el ADN (carcinógenos genotóxicos) o ejercer su efecto en una etapa más tardía al aumentar la probabilidad de que la mutación ocasione un tumor (carcinógenos epigenéticos; fig. 57.2).

Mutagénesis y carcinogénesis

- La mutagénesis implica la alteración del genotipo de una célula por modificación de su ADN.
- La carcinogénesis supone la alteración de protooncogenes o genes supresores de tumores por una mutación. Con frecuencia es necesaria más de una mutación.
- Los fármacos constituyen una causa relativamente infrecuente (pero no poco importante) de defectos congénitos y de cánceres.

MEDICIÓN DE LA MUTAGENICIDAD Y LA CARCINOGENICIDAD

Se han realizado considerables esfuerzos para desarrollar pruebas que detecten la mutagenicidad y la carcinogenicidad. Las pruebas *in vitro* para la determinación de la *mutagenicidad* se emplean para el cribado de numerosos compuestos, aunque los factores predictivos de mutagenicidad son poco fiables en la predicción de la carcinogenicidad. Las pruebas de carcinogénesis en animales son costosas y su realización requiere mucho tiempo, aunque suelen exigirse por los organismos reguladores antes de conceder la autorización para que un fármaco sea utilizado en humanos. La principal limitación de este tipo de estudios es que existen considerables diferencias entre especies, en especial en lo que respecta al metabolismo del compuesto exógeno y a la formación de productos reactivos.

La *prueba de Ames* para determinar la mutagenicidad, profusamente utilizada, mide el efecto de las sustancias sobre la

tasa de retromutación (reversión de un mutante a una forma de tipo natural) en *Salmonella typhimurium.*

▼La cepa de tipo natural puede crecer en un medio sin aminoácidos, ya que puede sintetizar todos los aminoácidos que necesita. Una forma mutante del microorganismo no puede fabricar histidina de esta manera y, por tanto, solo crece en un medio que contenga este aminoácido. La prueba de Ames consiste en cultivar la forma mutante en un medio que contenga una pequeña cantidad de histidina, añadiendo el fármaco que se está estudiando. Después de varias divisiones, las reservas de histidina se agotan y las únicas células que continúan dividiéndose son las que han retromutado al tipo natural. El recuento del número de colonias tras el subcultivo en placas con déficit de histidina proporciona la tasa de mutación.

Los carcinógenos primarios causan mutaciones por medio de una acción directa sobre el ADN bacteriano, aunque la mayoría de los carcinógenos precisan su conversión en un metabolito activo (v. fig. 57.2). Por tanto, es necesario incluir, en el cultivo, enzimas que catalicen esta conversión necesaria. Habitualmente se emplea un extracto de hígado obtenido de una rata tratada con **fenobarbital** para inducir las enzimas hepáticas. Existen muchas variantes basadas en este mismo principio.

Otras pruebas *in vitro,* a corto plazo, para productos químicos genotóxicos incluyen la medición de la mutagénesis en células de linfoma de ratón y los estudios de anomalías cromosómicas e intercambios de cromátidas hermanas en células de ovario de hámster chino. No conviene olvidar que todos los estudios *in vitro* producen algunos resultados falsos positivos y falsos negativos.

Las pruebas de carcinogenicidad *in vivo* implican la detección de tumores en grupos de animales de experimentación. Las pruebas de carcinogenicidad son lentas, ya que suele existir un período de latencia de meses o años antes de que se desarrollen los tumores. Es más, pueden surgir tumores de forma espontánea en los animales de control, por lo que los resultados a menudo solo proporcionan pruebas equívocas acerca de la carcinogenicidad del fármaco estudiado, lo que dificulta la decisión de continuar con su desarrollo y su autorización, tanto para la industria como para las autoridades reguladoras. Ninguna de las pruebas descritas hasta ahora puede detectar, de forma fiable, los carcinógenos epigenéticos. Para hacer esto, se están evaluando pruebas que miden el efecto de la sustancia estudiada sobre la génesis tumoral con dosis umbral de distintos agentes genotóxicos.

Pocos fármacos de uso clínico aumentan el riesgo de cáncer, y los más importantes son los que actúan sobre el ADN, es decir, los citotóxicos o inmunodepresores (capítulos 56 y 26, respectivamente), y las hormonas sexuales (p. ej., *estrógenos,* capítulo 35).

TERATOGÉNESIS Y LESIÓN FETAL INDUCIDA POR FÁRMACOS

El término *teratogénesis* implica la aparición de malformaciones estructurales evidentes durante el desarrollo fetal, con el fin de distinguirla de otros tipos de lesión fetal inducida por fármacos, como el retraso del crecimiento, la displasia (p. ej., bocio inducido por yodo) o la reducción asimétrica de miembros debida a la vasoconstricción causada por la **cocaína** (v. capítulo 49) en un miembro cuyo desarrollo era, por lo demás, normal. En la tabla 57.2 se muestran ejemplos de fármacos que afectan de forma adversa al desarrollo fetal.

Tabla 57.2 Algunos fármacos en los que se ha documentado la producción de efectos adversos sobre el desarrollo fetal humano

Fármaco	Efectos	Teratogenicidad[a]	Véase capítulo
Talidomida	Focomelia, defectos cardíacos, atresia intestinal, etc.	C	Este capítulo
Penicilamina	Laxitud de la piel, etc.	C	26
Warfarina	Nariz en silla de montar; retraso del crecimiento; defectos en los miembros, ojos, sistema nervioso central	C	24
Glucocorticoides	Paladar hendido y cataratas congénitas: raro	–	33
Andrógenos	Masculinización en mujeres	–	35
Estrógenos	Atrofia testicular en varones	–	35
Estilbestrol	Adenosis vaginal en fetos femeninos, también cáncer vaginal o de cuello uterino	A los 20 años o más	35
Fenitoína	Labio/paladar hendido, microcefalia, retraso mental	C	45
Valproato	Defectos del tubo neural (p. ej., espina bífida)	C	45
Carbamacepina	Retraso del crecimiento de la cabeza fetal	S	45
Fármacos citotóxicos (especialmente antagonistas del folato)	Hidrocefalia, paladar hendido, defectos del tubo neural, etc.	C	56
Aminoglucósidos	Sordera	–	51
Tetraciclina	Tinción de los huesos y los dientes, esmalte dental fino, deterioro del crecimiento óseo	S	51
Etanol	Síndrome alcohólico fetal	C	49
Retinoides	Hidrocefalia, etc.	C	27
Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina	Oligohidramnios, insuficiencia renal	C	22

[a]C, teratógeno conocido (en animales de experimentación o seres humanos); S, teratógeno sospechado (en animales de experimentación o en seres humanos).
Adaptado de Juchau MR 1989 Bioactivation in chemical teratogenesis. Ann Rev Pharmacol Toxicol 29, 165.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Carcinógenos

- Los carcinógenos pueden ser:
  - Genotóxicos, es decir, causan mutaciones de forma directa (carcinogénesis primaria) o tras su conversión en metabolitos reactivos (carcinogénesis secundaria).
  - Epigenéticos, es decir, aumentan la posibilidad de que un mutágeno origine un cáncer, aunque por sí mismos no sean mutágenos.
- Los nuevos fármacos son sometidos a pruebas de mutagenicidad y carcinogenicidad.
- La prueba de Ames para valorar la mutagenicidad mide la tasa de retromutación, en un medio carente de histidina, de una especie mutante de *Salmonella typhimurium* (que, a diferencia de la de tipo natural, no puede crecer sin histidina) en presencia de:
  - El fármaco que se está estudiando.
  - Una preparación de enzimas microsómicas hepáticas que generan los metabolitos reactivos.
- El crecimiento de las colonias indica que se ha producido la mutagénesis. La prueba es rápida y barata, aunque aparecen algunos resultados falsos positivos y falsos negativos.
- La prueba de carcinogenicidad:
  - Implica la administración de dosis crónicas a grupos de animales.
  - Es cara y su realización lleva mucho tiempo.
  - No existe una prueba disponible para la valoración de los carcinógenos epigenéticos.

La importancia de la radiación con rayos X y de la infección por rubéola como causas de malformaciones fetales se constató a principios del siglo xx, aunque no fue hasta 1960 cuando se implicó a los fármacos como agentes causantes de teratogénesis. La traumática experiencia con la **talidomida** dio lugar a una nueva valoración, muy amplia, de muchos otros fármacos de uso clínico y a la creación, en muchos países, de organismos reguladores de fármacos. La mayoría de las malformaciones que se observan en el recién nacido, alrededor del 70%, carecen de un factor etiológico conocido. Se estima que la exposición a fármacos o productos químicos durante el embarazo solo es responsable de cerca del 1% de todas las malformaciones fetales. Las malformaciones fetales son frecuentes, por lo que los números absolutos de niños afectados son importantes.

MECANISMOS DE TERATOGÉNESIS

El momento de la acción teratogénica en relación con el estadio del desarrollo fetal es crítico para determinar el tipo y la extensión del daño producido. El desarrollo fetal de los mamíferos consta de tres fases (tabla 57.3):

1. Formación del blastocisto.
2. Organogénesis.
3. Histogénesis y maduración funcional.

El principal proceso que tiene lugar durante la formación del blastocisto es la división celular. Durante esta fase, los fármacos pueden producir la muerte del embrión al inhibir la división celular aunque, si el embrión sobrevive, no suele afectarse su desarrollo posterior. Sin embargo, el etanol es una excepción, dado que puede afectar al desarrollo incluso en esta etapa tan precoz (capítulo 49).

Durante la organogénesis (días 17-60 en el ser humano) es cuando los fármacos pueden causar malformaciones mayores. La organización estructural del embrión se produce en una secuencia bien definida: ojo y cerebro, esqueleto y miembros, corazón y grandes vasos, paladar, sistema genitourinario. El tipo de malformación causada depende, por tanto, del momento en el que tiene lugar la exposición al teratógeno.

No se conocen completamente los mecanismos celulares por medio de los cuales las sustancias teratogénicas ejercen sus efectos. Existe un considerable solapamiento entre la mutagenicidad y la teratogenicidad. En un estudio extenso de 78 compuestos químicos, 34 fueron teratogénicos y mutagénicos a la vez, 19 fueron negativos en ambas pruebas y 25 (entre ellos, la talidomida) fueron positivos en una, pero no en la otra. Por tanto, parece que la lesión del ADN es importante, pero no es el único factor. No se comprenden muy bien los mecanismos de control de la morfogénesis; los derivados de la vitamina A (retinoides) están implicados y son potentes teratógenos (v. más adelante y capítulo 27). Entre los teratógenos conocidos también figuran diversos fármacos (p. ej., **metotrexato** y **fenitoína**) que no reaccionan directamente con el ADN, sino que inhiben su síntesis a través de su efecto sobre el metabolismo del folato (v. capítulo 25). La administración de **folato** durante el embarazo reduce la frecuencia de malformaciones espontáneas y de malformaciones inducidas por fármacos, especialmente los defectos del tubo neural.

En el estadio final de la histogénesis y la maduración funcional, el feto depende del aporte adecuado de nutrientes, estando su desarrollo regulado por una serie de hormonas. La exposición a mutágenos en este estadio no produce malformaciones estructurales evidentes, aunque los fármacos que interfieren en el aporte de nutrientes o el medio ambiente hormonal pueden tener efectos deletéreos sobre el crecimiento y el desarrollo. La exposición de un feto femenino a andrógenos en este estadio puede ocasionar masculinización. En los años cincuenta se administraba con frecuencia **estilbestrol** (un estrógeno sintético, rara vez utilizado actualmente, autorizado para el tratamiento

Tabla 57.3 Naturaleza de los efectos farmacológicos sobre el desarrollo fetal

Estadio	Período de gestación humana	Principales procesos celulares	Afectado por
Formación del blastocisto	0-16 días	División celular	Fármacos citotóxicos, ¿alcohol?
Organogénesis	Aproximadamente 17-60 días	División Migración Diferenciación Muerte	Teratógenos Teratógenos Teratógenos Teratógenos
Histogénesis y maduración funcional	Desde los 60 días hasta el término	Como arriba	Diversos fármacos (p. ej., alcohol, nicotina, antitiroideos, glucocorticoides)

de cánceres de mama y próstata) a embarazadas con antecedentes de abortos espontáneos recurrentes, aunque sin razones fundadas. Con este uso, el fármaco produjo displasia de la vagina en niñas recién nacidas y, en la adolescencia y en menores de 30 años, una mayor incidencia de carcinoma vaginal, neoplasia maligna de mínima incidencia basal. Se cree que la angiotensina II desempeña un papel importante en los últimos estadios del desarrollo fetal y en la función renal del feto. Los inhibidores de la ECA y los antagonistas del receptor de la angiotensina (capítulo 22) producen oligohidramnios e insuficiencia renal si se administran durante las últimas fases del embarazo, y malformaciones fetales si se dan en las etapas iniciales.

ESTUDIOS DE TERATOGENICIDAD

El desastre que supuso la introducción de la talidomida subrayó la necesidad de realizar estudios sistemáticos de teratogenicidad en los nuevos fármacos. La detección de la teratogenicidad inducida por fármacos en humanos es un problema especialmente complejo, porque la tasa de malformaciones «espontáneas» es alta (el 3-10%, dependiendo de la definición de malformación significativa) y muy variable en diferentes regiones, grupos de edad y clases sociales. Son necesarios estudios a gran escala y a largo plazo, cuyos resultados a menudo no son concluyentes.

▼ Los estudios que utilizan células madres embrionarias para valorar la toxicidad durante el desarrollo están obteniendo resultados prometedores. Los métodos *in vitro*, basados en el cultivo de células, órganos o embriones completos, por el momento no se han desarrollado hasta un nivel en el que puedan predecir, de forma satisfactoria, la inducción de teratogénesis *in vivo*. La mayoría de las autoridades reguladoras exigen la realización de pruebas de teratogenicidad en un animal de experimentación roedor (generalmente rata o ratón) y en un no roedor (habitualmente conejo). Se aplican a hembras preñadas distintas dosis durante el período crítico de la organogénesis, examinándose posteriormente los fetos en busca de anomalías estructurales. Sin embargo, la escasa correlación entre especies supone que este tipo de pruebas no tienen un elevado valor predictivo en seres humanos, por lo que la recomendación general es que, a no ser que sea imprescindible, no se utilicen los nuevos fármacos durante el embarazo.

ALGUNOS TERATÓGENOS HUMANOS CONFIRMADOS Y PROBABLES

Aunque en los animales de experimentación muchos fármacos han presentado efectos teratogénicos en diversos grados, en el ser humano se ha demostrado la capacidad teratogénica de relativamente pocos de ellos (v. tabla 57.2). A continuación se exponen algunos fármacos teratogénicos importantes.

Talidomida

La talidomida es una sustancia que, cuando se consume a dosis terapéuticas en las primeras 3-6 semanas de gestación, da lugar a neonatos malformados prácticamente en el 100% de los casos. Se introdujo en 1957 como hipnótico y sedante, con la característica especial de que era mucho menos peligroso en sobredosis que los barbitúricos, recomendándose incluso de forma específica para su utilización durante el embarazo (con el eslogan publicitario «el hipnótico seguro»). Había sido sometida a pruebas de toxicidad solamente en ratones, que son resistentes a la teratogenicidad de la talidomida. La talidomida se comercializó de una forma agresiva y exitosa. La primera sospecha de su teratogenicidad surgió a inicios de 1961, cuando se comunicó un incremento súbito de la incidencia de focomelia («miembros de foca»), una ausencia de desarrollo de los huesos largos de los brazos y las piernas que, hasta entonces, era prácticamente desconocida. En aquel momento, en Alemania occidental se vendían un millón de comprimidos diarios. Se presentaron varias comunicaciones de casos de focomelia de forma simultánea en Hamburgo y Sídney, identificándose su relación con la talidomida.[3] El fármaco se retiró a finales de 1961, momento en el cual se estima que habían nacido unos 10.000 niños malformados (la figura 57.3 ilustra el uso de datos para la detección de RAM retardadas). A pesar de un estudio intensivo, su mecanismo de acción no se ha llegado a comprender del todo, aunque los estudios epidemiológicos mostraron claramente la correlación entre el momento de la exposición y el tipo de alteración producida (tabla 57.4).

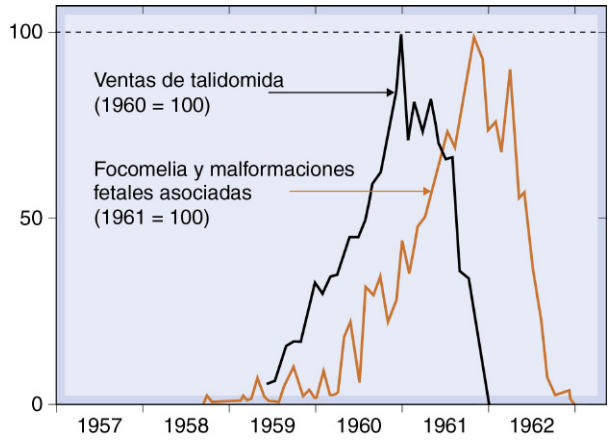


Fig. 57.3 Incidencia de anomalías fetales mayores en Europa occidental tras la introducción y la retirada de la talidomida. Relación con los datos de ventas.

Tabla 57.4 Teratogénesis de la talidomida

Días de gestación	Tipo de deformidad
21-22	Malformación de los pabellones auriculares Defectos en los pares craneales
24-27	Focomelia de los brazos
28-29	Focomelia de los brazos y las piernas
30-36	Malformación de las manos Estenosis anorrectal

Fármacos citotóxicos

Muchos alquilantes (p. ej., **clorambucilo** y **ciclofosfamida**) y antimetabolitos (p. ej., **azatioprina** y **mercaptopurina**), cuando se emplean al comienzo del embarazo producen malformaciones, aunque con mayor frecuencia originan abortos (v. capítulo 56). Los antagonistas del folato (p. ej., **metotrexato**) generan una incidencia mucho mayor de malformaciones importantes, evidentes tanto en los recién nacidos vivos como en los fetos mortinatos.

[3]Después de 1 año desde la introducción del fármaco se comunicó la existencia de una neuropatía periférica grave, que condujo a una parálisis irreversible con pérdida de sensibilidad. Estos hallazgos fueron confirmados posteriormente por muchas otras comunicaciones. La compañía farmacéutica responsable fue poco diligente a la hora de actuar sobre estos informes (v. Sjöström y Nilsson, 1972), que fueron rápidamente eclipsados por el descubrimiento de los efectos teratogénicos, aunque el efecto neurotóxico, por sí mismo, era de intensidad suficiente para haber retirado el fármaco del uso general. En la actualidad se está volviendo a utilizar la talidomida en algunas indicaciones muy especializadas. Es recetada por especialistas (en dermatología, oncología e infecciones por el VIH, entre otros) en condiciones estrictamente controladas y restringidas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Retinoides

El **etretinato,** un retinoide (es decir, un derivado de la vitamina A) con importantes efectos sobre la diferenciación epidérmica, es un teratógeno conocido, responsable de una elevada proporción de anomalías graves (especialmente, malformaciones esqueléticas) en los fetos expuestos. Los dermatólogos utilizan los retinoides para el tratamiento de algunas enfermedades cutáneas que son frecuentes en mujeres jóvenes, como el acné y la psoriasis. El etretinato se acumula en la grasa subcutánea y se elimina de una forma extremadamente lenta, persistiendo cantidades detectables durante muchos meses después de interrumpir el tratamiento crónico. Debido a esto, las mujeres deben evitar el embarazo durante al menos 2 años después de finalizar el tratamiento. La **acitretina** es un metabolito activo del etretinato. Es igualmente teratogénica, aunque su acumulación tisular es menos pronunciada y su eliminación podría ser más rápida.

Metales pesados

El *plomo,* el *cadmio* y el *mercurio* causan malformaciones fetales en el ser humano. Las pruebas más concluyentes provienen de la *enfermedad de Minamata,* que recibe su nombre de una localidad de Japón en la que tuvo lugar una epidemia cuando su población consumió pescado contaminado con metilmercurio, una sustancia que había sido utilizada como fungicida agrícola. Esta sustancia altera el desarrollo cerebral en los fetos expuestos y provoca parálisis cerebral con retraso mental acompañada, con frecuencia, de microcefalia. El mercurio, como otros metales pesados, inactiva muchas enzimas mediante la formación de enlaces covalentes con los grupos sulfhidrilo y otros grupos. Se considera que esta es la causa de estas alteraciones del desarrollo.

Antiepilépticos (v. capítulo 45)

La incidencia de malformaciones congénitas es de dos a tres veces superior en hijos de madres epilépticas, especialmente si son tratadas con dos o más antiepilépticos en el primer trimestre de embarazo, y se correlaciona con concentraciones plasmáticas superiores a las terapéuticas. Son muchos los antiepilépticos que pueden estar implicados, incluidos la **fenitoína** (especialmente labio leporino/paladar hendido), el **valproato** (defectos del tubo neural) y la **carbamacepina** (espina bífida e hipospadias, una malformación de la uretra masculina), al igual que otros fármacos más recientes, como la **lamotrigina** y el **topiramato** (capítulo 45). Los riesgos relativos atribuibles a los diferentes antiepilépticos no están bien definidos, aunque hay pruebas de que el valproato es especialmente dañino.

Teratogénesis y lesión fetal inducida por fármacos



- La teratogénesis supone la producción de una malformación estructural evidente en el feto (p. ej., la ausencia de miembros tras la administración de **talidomida**). Muchos otros fármacos causan lesiones menos intensas (v. tabla 57.2). Menos del 1% de las malformaciones fetales congénitas se pueden atribuir a la administración de fármacos a la madre.
- Solo aparecen malformaciones evidentes cuando los teratógenos actúan durante el período de organogénesis. Esta se produce en los 3 primeros meses de gestación, después de la formación del blastocisto. La lesión fetal inducida por fármacos es poco frecuente durante la formación del blastocisto (excepción: fetopatía alcohólica) y después del tercer mes de gestación (excepción: inhibidores de la ECA y sartanes).
- Los mecanismos de acción de los teratógenos no están del todo claros, aunque la lesión del ADN interviene.

Warfarina

La administración de **warfarina** (capítulo 24) en el primer trimestre se asocia a hipoplasia nasal y diversas anomalías del sistema nervioso central (SNC), afectando a cerca del 25% de los neonatos expuestos. No se debe emplear en el tercer trimestre debido al riesgo de que se produzca una hemorragia intracraneal en el niño durante el parto.

REACCIONES INMUNITARIAS A FÁRMACOS

Los biofármacos (capítulo 59) pueden generar una respuesta inmunitaria. En pacientes diabéticos son frecuentes los anticuerpos antifármaco contra la insulina, aunque rara vez causan problemas (capítulo 31); en cambio, los anticuerpos antifármaco contra la eritropoyetina y la trombopoyetina tienen consecuencias importantes para los pacientes tratados con ellas (v. capítulo 25). Actualmente, la medición de anticuerpos antifármaco forma parte de la rutina del desarrollo de biofármacos. De manera similar, diferencias sutiles en el proceso de fabricación (p. ej., entre distintos lotes o al hacer una copia de un biofármaco cuando este deja de estar protegido por patente, –los llamados «biosimilares»–) pueden generar una pronunciada inmunogenicidad.

Una forma frecuente de respuesta adversa a fármacos son las reacciones alérgicas. Los fármacos de bajo peso molecular no son inmunogénicos por sí mismos. Sin embargo, un fármaco, o sus metabolitos, pueden actuar como *haptenos* por interacción con proteínas para formar un conjugado estable inmunogénico (capítulo 6). La base inmunitaria de algunas reacciones alérgicas a fármacos se conoce bien, aunque, con frecuencia, se deduce de las características clínicas de la reacción, sin que existan pruebas directas del mecanismo inmunitario. La existencia de una reacción alérgica es indicada por su inicio tardío o cuando se produce solo tras una exposición repetida al fármaco. Las reacciones alérgicas no suelen relacionarse con el efecto principal del fármaco y conforman síndromes asociados a los tipos I, II, III y IV de la clasificación de Gell y Coombs (v. más adelante y capítulo 6).

La incidencia global de reacciones alérgicas a fármacos varía según los diversos estudios entre el 2 y el 25%. La gran mayoría son erupciones cutáneas relativamente inocuas. Las reacciones graves (p. ej., anafilaxia, hemólisis y mielosupresión) son infrecuentes. Las penicilinas, que son la causa más frecuente de anafilaxia inducida por fármacos, provocan esta respuesta en 1 de cada 50.000 pacientes expuestos. Los exantemas pueden ser graves y se registran muertes en casos de síndrome de Stevens-Johnson (provocado, por ejemplo, por sulfamidas) y de necrólisis epidérmica tóxica (NET, que puede estar causada, por ejemplo, por el **alopurinol**). La asociación entre la NET inducida por **carbamacepina** y el gen de un determinado alelo del antígeno leucocítico humano (HLA), *HLAB*1502,* en personas de origen asiático se menciona en el capítulo 11. La sensibilidad a exantemas graves como respuesta al **abacavir** está estrechamente relacionada con la variante *HLAB*5701* y constituye la base de una prueba genómica de utilidad clínica (capítulo 11).

MECANISMOS INMUNITARIOS

La formación de un conjugado inmunogénico entre una molécula pequeña y una proteína endógena requiere la formación de enlaces covalentes. En la mayoría de los casos, más que al propio fármaco se debe a metabolitos reactivos. Dichos metabolitos reactivos pueden surgir por la oxidación del fármaco o mediante la fotoactivación en la piel. También pueden deberse a la acción de metabolitos tóxicos del oxígeno generados por los leucocitos activados. En raras ocasiones (p. ej., en el lupus eritematoso inducido por fármacos), el grupo reactivo

interactúa con componentes nucleares (ADN, histonas) en lugar de con proteínas, para formar una sustancia inmunogénica. Suele ser necesario que la sustancia se conjugue con una macromolécula. La penicilina constituye una excepción porque, en solución, es capaz de formar polímeros de tamaño suficientemente grande para desencadenar una reacción anafiláctica en un sujeto sensibilizado, incluso sin estar conjugada con proteínas, aunque los conjugados de penicilina y proteínas también pueden actuar como inmunógenos.

FORMAS CLÍNICAS DE REACCIONES ALÉRGICAS A FÁRMACOS

Las reacciones de hipersensibilidad de tipo I, II y III (capítulo 6) son reacciones que están mediadas por anticuerpos, mientras que la reacción de tipo IV está mediada por células. Las reacciones adversas a fármacos implican reacciones humorales y celulares. Las manifestaciones clínicas más importantes de la hipersensibilidad son: choque anafiláctico, reacciones hematológicas, hepatopatía alérgica y otras reacciones de hipersensibilidad.

CHOQUE ANAFILÁCTICO

El choque anafiláctico (v. también capítulos 6 y 28) es una respuesta de hipersensibilidad de tipo I. Se trata de una reacción súbita y potencialmente mortal que se debe a la liberación de histamina, leucotrienos y otros mediadores. Sus principales características son exantema urticarial, inflamación de partes blandas, broncoconstricción e hipotensión.

Las penicilinas son responsables de aproximadamente el 75% de los fallecimientos de causa anafiláctica, lo que refleja la frecuencia con la que se utilizan en la práctica clínica. Otros fármacos que causan anafilaxia comprenden enzimas, como la **asparaginasa** (capítulo 56), los anticuerpos monoclonales terapéuticos (capítulo 59), las hormonas, por ejemplo, **corticotropina** (capítulo 33), la **heparina** (capítulo 24), los dextranos, los contrastes radiológicos, las vacunas y otros productos serológicos. Se han comunicado, aunque son poco habituales, casos de anafilaxia tras la administración de anestésicos locales (capítulo 43), el antiséptico de superficie clorhexidina y muchos otros fármacos (a veces como consecuencia de contaminantes, como el látex utilizado para sellar los viales reutilizables, y de colorantes, más que por el propio fármaco). El tratamiento de la anafilaxia se recoge en el capítulo 28.

En ocasiones se puede realizar una prueba cutánea para estudiar la presencia de hipersensibilidad, consistente en inyectar una dosis minúscula por vía intradérmica. Un paciente que comunica que es alérgico a fármacos como la penicilina puede ser, en realidad, alérgico a contaminantes fúngicos, comunes en las preparaciones iniciales, en lugar de a la propia penicilina. El uso de peniciloilpolilisina como reactivo para la prueba cutánea de alergia a la penicilina ha supuesto un gran avance con respecto al uso de la propia penicilina, ya que evita la necesidad de conjugación de la sustancia de prueba, reduciendo así la probabilidad de un falso negativo. Existen otras pruebas especializadas capaces de detectar la presencia de IgE específica en el plasma; otras pruebas miden la liberación de histamina por parte de los basófilos del paciente; en general estas pruebas no se utilizan de forma habitual.

REACCIONES HEMATOLÓGICAS

Las reacciones hematológicas provocadas por fármacos pueden deberse a hipersensibilidad de tipo II, III y IV. Las reacciones tipo II pueden afectar a alguno o a todos los elementos formes de la sangre, pudiendo destruirse por un efecto directo sobre las propias células circulantes o sus progenitores en la médula ósea. Estas reacciones implican la fijación del anticuerpo al complejo fármaco-macromolécula sobre la membrana celular. La reacción antígeno-anticuerpo activa el complemento, lo que da lugar a la lisis o hace que la célula sea atacada por linfocitos citotóxicos naturales o leucocitos fagocíticos (capítulo 6). Así, se ha comunicado la presencia de *anemia hemolítica* más frecuentemente con sulfamidas y fármacos relacionados (capítulo 51) y con un antihipertensivo, la **metildopa** (capítulo 14), que todavía se emplea con frecuencia en el tratamiento de la hipertensión arterial durante el embarazo. Tras la administración de metildopa aparece una hemólisis significativa en menos del 1% de los pacientes, aunque con la prueba de Coombs se detecta la presencia de anticuerpos frente a la superficie de los hematíes hasta en el 15% de los pacientes. Los anticuerpos están dirigidos contra los antígenos Rh, aunque en la actualidad se desconoce la forma en la que la metildopa produce este efecto.

La *agranulocitosis* provocada por fármacos (ausencia completa de neutrófilos circulantes) se produce, generalmente, de 2 a 12 semanas tras el inicio del tratamiento con el fármaco, aunque puede ser de inicio súbito. Con frecuencia debuta con la aparición de úlceras orales, faringitis u otra infección. El suero del paciente produce lisis de los leucocitos de otros sujetos, siendo frecuente que se puedan detectar, mediante pruebas inmunológicas, anticuerpos antileucocíticos circulantes. Los fármacos que se asocian a la agranulocitosis incluyen los AINE, especialmente la **fenilbutazona** (capítulo 26), el **carbimazol** (capítulo 34) y la **clozapina** (capítulo 46) (la sensibilidad genética incrementada asociada al gen *HLA-DQB1*0201* se menciona en el capítulo 11), y las **sulfamidas** y los fármacos relacionados con ellas (p. ej., *tiacidas* y *sulfonilureas*). La agranulocitosis es un trastorno infrecuente, pero potencialmente mortal. La recuperación cuando se interrumpe el tratamiento suele ser lenta o inexistente. Este tipo de destrucción leucocítica mediada por anticuerpos se debe diferenciar del efecto directo de los fármacos citotóxicos (v. capítulo 55), la mayoría de los cuales producen granulocitopenia, que aparece de forma rápida, predeciblemente dependiente de la dosis y reversible.

Las reacciones de tipo II causadas por **quinina** (capítulo 54), **heparina** (capítulo 24) y diuréticos tiacídicos (capítulo 29) pueden originar *trombocitopenia* (disminución del número de plaquetas).

Algunos fármacos (entre los que destaca el **cloranfenicol**) suprimen las tres líneas celulares hematopoyéticas, dando lugar a *anemia aplásica* (anemia con agranulocitosis y trombocitopenia asociadas).

Resulta difícil diferenciar entre las reacciones de hipersensibilidad de tipo III y IV como causas de reacciones hematológicas, y es probable que con frecuencia participen cualquiera de estos mecanismos o ambos.

HEPATOPATÍA ALÉRGICA

Tal y como se describió previamente, la mayoría de las lesiones hepáticas inducidas por fármacos se deben al efecto tóxico directo de los fármacos o de sus metabolitos. Sin embargo, en ocasiones intervienen reacciones de hipersensibilidad, entre las que destaca la necrosis hepática inducida por **halotano** (v. capítulo 41). El *trifluoroacetilcloruro,* un metabolito reactivo del halotano, se acopla con una macromolécula y forma un inmunógeno. La mayoría de los pacientes con lesión hepática inducida por halotano presentan anticuerpos que reaccionan con el complejo halotano-portador. Los antígenos halotano-proteína pueden expresarse en la superficie de los hepatocitos. La destrucción de las células se debe a reacciones de hipersensibilidad de tipo II en las que intervienen linfocitos T citotóxicos y también pueden intervenir reacciones de tipo III.

OTRAS REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD

Las manifestaciones clínicas de las reacciones de hipersensibilidad de tipo IV son variables e incluyen desde exantemas cutáneos leves hasta una enfermedad autoinmunitaria

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Reacciones alérgicas a fármacos

- Los fármacos o sus metabolitos reactivos pueden unirse de forma covalente a proteínas para formar inmunógenos. La **penicilina** (que también puede formar polímeros inmunogénicos) es un importante ejemplo.
- Las reacciones alérgicas (de hipersensibilidad) a fármacos pueden estar mediadas por anticuerpos (reacciones de tipos I, II o III) o por células (reacción de tipo IV). Entre sus manifestaciones clínicas importantes figuran:
  - Choque anafiláctico (tipo I): muchos fármacos pueden producirlo, la mayoría de los casos mortales se deben a la **penicilina.**
  - Reacciones hematológicas (tipos II, III o IV): entre ellas se encuentran: anemia hemolítica (p. ej., **metildopa**), agranulocitosis que puede ser irreversible (p. ej., **carbimazol**), trombocitopenia (p. ej., **quinina**) y anemia aplásica (p. ej., **cloranfenicol**).
  - Hepatitis (tipos II, III): por ejemplo, **halotano, fenitoína.**
  - Erupciones cutáneas (tipos I, IV): se pueden producir con muchos fármacos y suelen ser leves y del tipo IV, aunque en ocasiones resultan mortales (p. ej., síndrome de Stevens-Johnson).
  - Lupus eritematoso inducido por fármacos (principalmente de tipo II): están implicados anticuerpos frente al material nuclear (p. ej., **hidralacina**).

generalizada. Estas reacciones pueden acompañarse de fiebre. Las erupciones cutáneas pueden estar mediadas por anticuerpos, aunque generalmente están mediadas por células. Varían desde erupciones cutáneas leves hasta una exfoliación mortal. El síndrome de Stevens-Johnson es un exantema grave generalizado, que se extiende hasta el aparato digestivo y provoca una mortalidad notable. En algunos casos, las lesiones son fotosensibles, posiblemente porque la luz ultravioleta convierte el fármaco en metabolitos reactivos.

▼Algunos fármacos (pueden destacarse la **hidralacina** y la **procainamida**) originan un síndrome autoinmunitario similar al lupus eritematoso sistémico. Esta es una enfermedad multisistémica en la que aparece una lesión inmunitaria en muchos órganos y tejidos (como articulaciones, piel, pulmones, sistema nervioso central y riñón) causada fundamentalmente, pero no de forma exclusiva, por reacciones de hipersensibilidad de tipo III. La gran cantidad de anticuerpos dirigidos frente a componentes «propios» se ha denominado «tormenta autoinmunitaria». Los anticuerpos reaccionan con diversas estructuras químicas compartidas por muchas moléculas, por ejemplo, la estructura fosfodiéster del ADN, el ARN y los fosfolípidos. En el lupus eritematoso sistémico inducido por fármacos, el inmunógeno puede producirse por una interacción de la región reactiva del fármaco con material nuclear y, en la fase efectora, suele ocasionar una lesión articular y pulmonar. Este trastorno generalmente se resuelve cuando se interrumpe el tratamiento con el fármaco responsable.

BIBLIOGRAFÍA Y LECTURAS RECOMENDADAS

Reacciones adversas a los medicamentos

Aronson, J.K., Ferner, R.E., 2003. Joining the DoTS: a new approach to classifying adverse drug reactions. Br. Med. J. 327, 1222-1225. (*Description of ADRs in terms of dose, time course and susceptibility*)

Pirmohamed, M., James, S., Meakin, S., et al., 2004. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. Br. Med. J. 329, 15-19. (*A sobering analysis, emphasising the frequency and cost of adverse drug reactions, most of which were avoidable. Drugs most commonly implicated were aspirin and other NSAIDs, diuretics, warfarin; the most common reaction was gastrointestinal bleeding*)

Rawlins, M.D., Thomson, J.W., 1985. Mechanisms of adverse drug reactions. In: Davies, D.M. (Ed.), Textbook of Adverse Drug Reactions. third ed. Oxford University Press, Oxford, pp. 12-38. (*Type A/type B classification*)

Talbot, J., Aronson, J.K. (Eds.), 2012. Stephens' Detection and Evaluation of Adverse Drug Reactons. sixth ed. Wiley–Blackwell, Oxford. (*Invaluable reference book that is also readable*)

Toxicidad farmacológica: generalidades y mecanismos

Bhogal, N., Grindon, C., Combes, R., Balls, M., 2005. Toxicity testing: creating a revolution based on new technologies. Trends Biotechnol. 23, 299-307. (*Reviews current and likely future value of new technologies in relation to toxicological evaluation*)

Timbrell, J.A., 2009. Principles of Biochemical Toxicity. Informa Healthcare, New York.

Walker, D.K., 2004. The use of pharmacokinetic and pharmacodynamic data in the assessment of drug safety in early drug development. Br. J. Clin. Pharmacol. 58, 601-608. (*Pharmacokinetic profile is a factor in assessing safety during early drug development, especially in relation to safety parameters such as QT interval prolongation, where free plasma concentrations are predictive; procedures are available that allow this on the microdose scale – potential limitations are discussed*)

Wobus, A.M., Loser, P., 2011. Present state and future perspectives of using pluripotent stem cells in toxicology research. Arch. Toxicol. 85, 79-117. (*Describes methods for selection and differentiation of cardiac and hepatic cells from human pluripotent stem cells*)

Toxicidad farmacológica: carcinogénesis, teratogénesis

Briggs, G.G., Freeman, R.K., Yaffe, S.J., 2008. Drugs in Pregnancy and Lactation. eighth ed. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia. (*Invaluable reference guide to fetal and neonatal risk for clinicians caring for pregnant women*)

Collins, M.D., Mayo, G.E., 1999. Teratology of retinoids. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 39, 399-430. (*Overviews principles of teratology as they apply to the retinoids, describes signal transduction of retinoids and toxikinetics*)

Sjöström, H., Nilsson, R., 1972. Thalidomide and the Power of the Drug Companies. Penguin Books, London.

Toxicidad farmacológica: órganos específicos

Murray, M.C., Brater, D.C., 1993. Renal toxicity of the nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 33, 435-465.

Park, B.K., Kitteringham, N.R., Maggs, J.L., et al., 2005. The role of metabolic activation in drug-induced hepatotoxicity. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 45, 177-202. (*Reviews evidence for reactive metabolite formation from hepatotoxic drugs such as paracetamol, tamoxifen, diclofenac and troglitazone, and the current hypotheses of how this leads to liver injury*)

Ritter, J.M., Harding, I., Warren, J.B., 2009. Precaution, cyclooxygenase inhibition, and cardiovascular risk. Trends Pharmacol. Sci. 30, 503-514.

Svensson, C.K., Cowen, E.W., Gaspari, A.A., 2001. Cutaneous drug reactions. Pharmacol. Rev. 53, 357-380. (*Covers epidemiology, clinical morphology and mechanisms. Assesses current knowledge of four types of cutaneous drug reaction: immediate-type immune mediated, delayed-type immune mediated, photosensitivity and autoimmune. Also reviews the role of viral infection as predisposing factor*)

Valentin, J.-P., 2010. Reducing QT liability and proarrhythmic risk in drug discovery and development. Br. J. Pharmacol. 159, 5-11. (*See also accompanying articles in this themed section on QT safety*)

58 Fármacos relacionados con estilos de vida y fármacos en el deporte

RESUMEN

Los fármacos que se utilizan con fines no estrictamente médicos se denominan también fármacos relacionados con *estilos de vida*. Constituyen un grupo heterogéneo que incluye estupefacientes, fármacos empleados para mejorar el rendimiento deportivo o de otro tipo, y los que se consumen por motivos estéticos o meramente sociales. Varios fármacos relacionados con estilos de vida son también utilizados con fines terapéuticos convencionales, y su farmacología se analiza en otras partes del libro. En este capítulo se incluye un resumen general de las clases de fármacos relacionados con estilos de vida, y se analizan algunos de los problemas sociales y médico-legales asociados a su creciente uso.

Los fármacos que se emplean para aumentar el rendimiento deportivo, prohibidos oficialmente, conforman una categoría especial de fármacos relacionados con estilos de vida. Con este objetivo se emplean numerosos tipos de sustancias, incluidos medicamentos convencionales. A continuación describiremos algunas cuestiones relacionadas con su uso en deportes de competición.

¿QUÉ SON LOS FÁRMACOS RELACIONADOS CON ESTILOS DE VIDA?

Se trata de una pregunta difícil de responder. Pueden definirse como fármacos o drogas que se consumen para sentir placer (p. ej., cannabis, alcohol, cocaína), mejorar el rendimiento (p. ej., dopantes en el deporte, potenciadores de la actividad cognitiva) o mejorar el aspecto físico (p. ej., **toxina botulínica,** preparados adelgazantes en no obesos), en otras palabras, para satisfacer una aspiración o un objetivo sin relación con la salud, más que para tratar una alteración clínica. Simplificando, puede decirse que son fármacos consumidos por personas que no están enfermas. Como ejemplo puede citarse el uso del antihipertensivo **minoxidilo** para tratar la calvicie. Los anticonceptivos orales, que se engloban en el ámbito de la medicina convencional, podrían considerarse también fármacos relacionados con estilos de vida. Asimismo se incluyen en este grupo los complementos alimentarios y otros productos relacionados que se toman por algún supuesto efecto beneficioso, aun no existiendo evidencias sólidas de su eficacia.

CLASIFICACIÓN DE LOS FÁRMACOS RELACIONADOS CON ESTILOS DE VIDA

Esta categoría comprende *usos* relacionados con estilos de vida de una amplia variedad de fármacos o drogas y trasciende la clasificación utilizada en este libro, por lo que resumirla resulta complicado. El esquema de la tabla 58.1 se fundamenta en el trabajo de Gilbert et al. (2000) y Young (2003). Esta propuesta abarca fármacos utilizados por elecciones de hábitos en función de precedentes históricos, como los anticonceptivos orales, junto a compuestos empleados para tratar algunas enfermedades relacionadas con el estilo de vida que podrían debilitar al sujeto, como el tabaquismo (p. ej., **bupropión**). De igual manera, incluye sustancias como la cafeína y el alcohol, las cuales se consumen a gran escala en todo el mundo, y drogas de abuso como la cocaína, además de los complementos alimentarios. Resulta particularmente controvertido el uso de «neuropotenciadores» como el **modafinilo** y el **metilfenidato** (capítulo 48), a los que se atribuyen propiedades de mejora del rendimiento intelectual (v. Sahakian y Morein-Zamir, 2007; Eickenhorst et al., 2012), ya que muchos de los datos que apoyan dichas hipótesis son anecdóticos.[1]

Con el paso del tiempo, algunas sustancias pueden pasar de la categoría de los fármacos relacionados con «estilos de vida» a la de uso «clínico» y viceversa. Por ejemplo, la **cocaína** fue inicialmente utilizada como sustancia relacionada con estilos de vida por los indígenas sudamericanos. Los primeros exploradores comentaron que «satisface el apetito, da fuerza a los cansados, y hace que los tristes olviden sus penas». Aunque posteriormente fue incorporada por la medicina occidental como anestésico local (capítulo 42), en la actualidad se considera de nuevo un fármaco relacionado con estilos de vida y, por desgracia, sustenta un multimillonario negocio ilegal internacional de tráfico de estupefacientes. El **cannabis** es otro ejemplo notable de un compuesto que se ha considerado (al menos, en Occidente) una droga de abuso relacionada con el ocio, aunque actualmente (como extracto vegetal que contiene **tetrahidrocannabinol** y **cannabidiol**) está autorizado para distintas aplicaciones clínicas (v. capítulos 19, 42 y 49). Hay muchos otros ejemplos (Flowers, 2004).

Muchos «fármacos» relacionados con estilos de vida o «suplementos deportivos» utilizados frecuentemente se componen de productos naturales (p. ej., extractos de ginkgo, melatonina, hipérico, extractos de quinona) cuya fabricación y venta no suele estar controlada por los organismos reguladores.[2] Por tanto, su composición es muy variable y su eficacia y seguridad no se suelen evaluar. Muchos de ellos contienen sustancias activas que, al igual que los fármacos sintéticos, producen reacciones adversas además de efectos beneficiosos.

FÁRMACOS EN EL DEPORTE

El ciclista estadounidense Lance Armstrong parecía ser un héroe ejemplar. Tras haber superado un cáncer de testículo ganó el Tour de Francia no una, sino siete veces, y la fundación por él creada recaudó millones de dólares para dedicarlos a la investigación oncológica. Las acusaciones de dopaje rodearon persistentemente al gran deportista, que siempre las negó hasta que, durante una entrevista televisada en enero de 2013, reconoció haber utilizado durante años un cóctel de fármacos para mejorar su rendimiento.[3] Ello llevó a un comentarista (Sparling, 2013) a crear la desalentadora noción de «farsa del deporte sin dopaje».

[1]El uso de fármacos que pueden dar ventaja en la competición es, lógicamente, considerado injusto, ilegal y está sometido a una activa persecución. Cabe preguntarse si llegará un momento en el que el consumo de fármacos para mejorar el rendimiento intelectual será sometido a una vigilancia similar y se le aplicarán sanciones equiparables. Más información sobre este controvertido dilema ético puede consultarse en Bostrom y Sandberg (2009).

[2]Las cosas están cambiando. En el Reino Unido, la Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency tiene actualmente un comité asesor sobre productos de fitoterapia.

[3]Aparentemente incluía esteroides, hormona del crecimiento y eritropoyetina. Finalmente, el ciclista fue desposeído de todos sus títulos deportivos.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Tabla 58.1 Fármacos y medicamentos de uso no terapéutico (relacionados con estilos de vida), excluidos fármacos en el deporte

Categoría	Ejemplos	Principal aplicación clínica	Uso en relación con el «estilo de vida»	Capítulo
Compuestos autorizados para ciertas indicaciones que también se pueden emplear con otros objetivos relacionados con «estilos de vida»	Sildenafilo	Disfunción eréctil	Disfunción eréctil	35
	Anticonceptivos orales	Anticoncepción	Anticoncepción	35
	Orlistat	Obesidad	Adelgazamiento	32
	Sibutramina	Fármaco anorexígeno (retirado en Europa)	Adelgazamiento	32
Compuestos autorizados para ciertas indicaciones que también se pueden emplear para tratar «enfermedades», o para satisfacer «pretensiones», relacionadas con estilos de vida	Minoxidilo	Hipertensión	Crecimiento del cabello	22
	Metilfenidato	Trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH)	Mejora del rendimiento académico	48
	Modafinilo	Tratamiento del TDAH	Mejora cognitiva	48
	Opioides	Analgesia	Uso «recreativo»	42, 49
Compuestos con utilidad clínica escasa o nula que se incluyen en la categoría de compuestos relacionados con estilos de vida	Alcohol	Ninguna	Amplio como componente de bebidas	49
	Toxina botulínica	Alivio del espasmo muscular	Cosmética	13
	Cafeína	Tratamiento de la migraña	Amplio como componente de bebidas	48
	Cannabis	Tratamiento del dolor crónico, las náuseas y, posiblemente, el espasmo muscular	Uso «recreativo»	19, 49
Compuestos (normalmente ilegales) que carecen de utilidad clínica y se emplean para satisfacer necesidades relacionadas con los estilos de vida	Metilenodioximetanfetamina (MDMA, «éxtasis»)	Ninguna	Uso «recreativo»	48
	Tabaco (nicotina)	Preparados de nicotina para la adicción al tabaco	Uso «recreativo»	49
	Cocaína (algunas formulaciones)	Anestesia local (en gran medida, obsoleta)	Uso «recreativo»	42

Además, hay infinidad de preparados de fitoterapia y otros productos naturales, en buena parte no regulados, que se comercializan como promotores de la salud, para mejora del estado físico y alivio de diversos trastornos, a pesar de la falta de pruebas de su eficacia terapéutica. Muchos presumen de «reforzar el sistema inmunitario». Entre ellos se cuentan numerosos preparados vitamínicos, aceites de pescado, la melatonina, el ginseng, la equinácea, el ginkgo y muchos otros.
Tomado de Flower 2004, después de Gilbert et al., 2000 y Young, 2003.

Fármacos relacionados con estilos de vida



- Engloban un grupo de compuestos y medicinas que se utilizan principalmente con fines no médicos que se podrían denominar «usos relacionados con estilos de vida».
- Incluyen fármacos de dispensación con receta médica, como el **sildenafilo** y el **metilfenidato,** sustancias como el **alcohol** y la **cafeína,** estupefacientes, esteroides «de diseño» y diversos complementos alimentarios.
- Se relacionan con los conceptos de «autodiagnóstico» y de «ausencia de enfermedad».
- Constituyen un sector en auge en el mercado farmacéutico.
- A menudo, el consumidor los conoce a través de Internet o de publicidad directa.

No cabe duda de que la utilización de fármacos con el objetivo de potenciar el rendimiento deportivo es una práctica extendida, a pesar de estar prohibida oficialmente. La World Anti-Doping Agency (www.wada-ama.org), que se creó en parte como respuesta a diversos casos de amplia repercusión del dopaje y de muertes de deportistas producidas por el uso de ciertos fármacos, publica un listado, que se actualiza cada año, de sustancias prohibidas que no pueden ser consumidas por deportistas tanto mientras compiten como fuera de ese período. El cribado de estas sustancias se fundamenta principalmente en el análisis de muestras de sangre u orina mediante protocolos muy definidos. Los análisis químicos, que se basan en la cromatografía de gases/espectrometría de masas o metodologías de inmunoanálisis, han de ser realizados por laboratorios autorizados.

La tabla 58.2 resume los principales grupos de fármacos cuyo uso es ilegal en el deporte. Los deportistas son fácilmente persuadidos del potencial de una considerable diversidad de fármacos que pueden aumentar sus posibilidades de victoria, aunque es importante reseñar que en muy pocos casos existen ensayos controlados que demuestren que esos fármacos mejoren realmente el rendimiento deportivo. Sin embargo, una mejora mínima del rendimiento (a menudo, 1% o menos), cuya determinación experimental es muy complicada, puede marcar la diferencia entre la victoria y la derrota, y el espíritu competitivo de los deportistas y sus entrenadores suele tener más peso que los pruebas científicas.

Tabla 58.2 Fármacos utilizados en el deporte

Categoría	Ejemplos	Efectos	Detección	Observaciones
Compuestos anabólicos	Esteroides androgénicos (testosterona, nandrolona y muchos otros; capítulo 35)	Principalmente, aumento del desarrollo muscular, de la agresividad y competitividad Efectos secundarios graves a largo plazo	Muestras de orina o sangre	Muchos de ellos son hormonas endógenas, por lo que es preciso detectar valores muy por encima del intervalo fisiológico
	Clembuterol (capítulo 14)	Acción anabólica y agonista combinada sobre receptores β_2-adrenérgicos que pueden incrementar la potencia muscular		Algunos deportistas utilizan gonadotropina coriónica humana para inducir la secreción de andrógenos
Hormonas y sustancias relacionadas	Eritropoyetina (EPO) (capítulo 25)	Aumento de la formación de eritrocitos y del transporte de oxígeno. Aumento de la viscosidad sanguínea, lo que origina hipertensión arterial y riesgo de accidentes cerebrovasculares e infartos coronarios Empleada fundamentalmente en deportes de resistencia[a]	La semivida plasmática es corta, por lo que su detección resulta complicada	Podrían aprovecharse otros marcadores plasmáticos que indiquen la administración de eritropoyetina
	Somatotropina humana (capítulo 33)	Aumenta la masa muscular y reduce la grasa corporal Puede acelerar la recuperación de una lesión tisular. Causa hipertrofia cardíaca, acromegalia, lesiones hepáticas y aumento del riesgo de cáncer	Pruebas sanguíneas	Puede resultar difícil distinguir la hormona de crecimiento endógena (muy variable) de la exógena
	Insulina (capítulo 31)	En algunas ocasiones se utiliza (con glucosa con el fin de evitar la hipoglucemia) para favorecer la captación de glucosa y la producción energética en el músculo Es probable que carezca de eficacia para aumentar el rendimiento	Muestras plasmáticas	–
Agonistas de receptores β_2-adrenérgicos	Salbutamol y otros (capítulo 14)	Usados por corredores, ciclistas, nadadores, etc., para incrementar la captación de oxígeno (mediante broncodilatación) y la función cardíaca Los estudios controlados no han demostrado ninguna mejora del rendimiento	Muestras de orina	–
Antagonistas de receptores β-adrenérgicos	Propranolol, etc. (capítulo 14)	Usados para evitar el temblor y la ansiedad en algunos deportes «de precisión» (tiro, gimnasia, buceo)	Muestras de orina	No se ha prohibido su administración en muchas disciplinas en las que ocasionan una disminución del rendimiento
«Estimulantes» del SNC	Efedrina y derivados; anfetaminas, cocaína, cafeína (capítulo 48)	Muchos estudios han revelado un ligero incremento de la potencia y el rendimiento musculares en deportes explosivos (carreras de velocidad, natación, pruebas de atletismo, etc.)	Muestras de orina	El grupo más frecuentemente utilizado, junto con los esteroides anabólicos
Diuréticos	Tiacidas, furosemida (capítulo 29)	Usados principalmente para lograr un adelgazamiento rápido antes de ser pesados De igual modo, para enmascarar la presencia de otros compuestos en la orina mediante dilución	Muestras de orina	–
Analgésicos narcóticos	Codeína, morfina, etc. (capítulo 42)	Usados para enmascarar el dolor asociado a una lesión	Muestras de orina	–

[a]El «dopaje con sangre» (extracción de 1-2 l de sangre bastante antes de la competición, seguida de retransfusión inmediatamente antes de ella) tiene un efecto similar y es incluso más difícil de detectar.

A continuación se describirán brevemente algunos de los compuestos más relevantes de uso frecuente. Se remite al lector interesado en un texto más detallado a las publicaciones de British Medical Association (2002) y Mottram (2005). Gould (2013) ha analizado el potencial uso de la terapia génica en la mejora del rendimiento deportivo: un nuevo reto para los organismos reguladores.

ESTEROIDES ANABÓLICOS

Los esteroides anabólicos (capítulo 35) comprenden un grupo extenso de compuestos con efectos similares a los de la testosterona y engloban alrededor de 50 sustancias de la lista de moléculas prohibidas. Con cierta regularidad se desarrollan derivados químicos («esteroides de diseño»), como la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

tetrahidrogestrinona (THG), para su consumo ilegal por los deportistas, lo que supone un problema constante para las autoridades responsables de detectarlas e identificarlas. Otra dificultad es que algunos de estos fármacos son compuestos endógenos o sus metabolitos, y su concentración puede variar de manera radical por razones fisiológicas. Esto complica la demostración del consumo ilegal de la sustancia en cuestión. Las técnicas de isótopos radiactivos, basadas en la existencia de cocientes ^{12}C:^{13}C relativamente distintos en los esteroides endógenos y exógenos, podrían hacer posible la distinción analítica de ambos grupos. Dado que los esteroides anabólicos originan efectos a largo plazo y normalmente se utilizan durante el entrenamiento, en mayor medida que en la competición, las pruebas fuera del período de competición son esenciales.

Combinando entrenamiento y una ingesta proteica elevada, los esteroides anabólicos provocan un incremento evidente de la masa muscular y el peso corporal, aunque apenas hay datos que indiquen un aumento de la potencia muscular añadido al efecto del entrenamiento, ni tampoco de mejora del rendimiento deportivo. Además, se asocian a efectos graves a largo plazo, como infertilidad en el hombre, masculinización de las deportistas, tumores hepáticos y renales, hipertensión arterial y aumento del riesgo cardiovascular, y maduración prematura del sistema esquelético en adolescentes, lo que da lugar a una interrupción irreversible del crecimiento. Los esteroides anabólicos producen una sensación de bienestar físico y un aumento de la competitividad y de la agresividad, que en algunos casos evoluciona hacia psicosis. La depresión aparece con frecuencia tras la finalización del tratamiento y en ciertas ocasiones, origina trastornos psiquiátricos a largo plazo.

El **clembuterol** es un agonista de los receptores β-adrenérgicos (v. capítulo 14). Este fármaco produce unos efectos anabólicos semejantes a los de los esteroides androgénicos a través de un mecanismo de acción desconocido y parece dar lugar a un número menor de reacciones adversas. Se puede detectar en la orina y se ha prohibido su utilización en el deporte.

SOMATOTROPINA HUMANA

La **somatotropina humana** (hGH; v. capítulo 33) comenzó a ser utilizada por deportistas tras la introducción de su forma recombinante en el tratamiento de diversos trastornos endocrinos. Se administra mediante inyección y sus efectos son semejantes a los de los esteroides anabólicos. También se ha descrito una sensación similar de bienestar, pero no se acompaña de agresividad ni tampoco de alteraciones del desarrollo ni del comportamiento sexuales. Produce un incremento de la masa muscular y reduce la grasa corporal, aunque no se conocen bien sus efectos sobre la potencia muscular ni el rendimiento deportivo. Se ha sugerido que aumentaría la velocidad de recuperación de lesiones tisulares, por lo que permitiría realizar entrenamientos más intensos. El efecto secundario más importante de la hGH es la acromegalia, ya que provoca un crecimiento excesivo de la mandíbula y un engrosamiento de los dedos (capítulo 33), aunque puede dar lugar a hipertrofia cardíaca y miocardiopatía y, posiblemente, a un aumento del riesgo de cáncer.

Resulta complicado detectar la administración de hGH debido a que su liberación fisiológica tiene lugar en forma de pulsos, por lo que las concentraciones plasmáticas son muy variables. La semivida plasmática de esta molécula es corta (20-30 min) y solamente se excretan cantidades ínfimas en la orina. No obstante, la hGH secretada consta de tres isoformas de distinto peso molecular, mientras que la hormona recombinante tan solo contiene una isoforma, por lo que se pueden determinar las proporciones relativas de las isoformas para detectar la hormona exógena. La somatotropina actúa, en parte, al estimular la liberación del factor de crecimiento insulinoide por parte del hígado; este factor comienza a ser utilizado por los deportistas.

Otra hormona, la **eritropoyetina** (conocida como EPO), la cual potencia la producción de eritrocitos (v. capítulo 25), se administra mediante una inyección con el fin de aumentar el recuento de estas células y, por tanto, la capacidad sanguínea de transporte de O_2. El desarrollo de la eritropoyetina recombinante ha condicionado que esta molécula sea mucho más accesible y resulta difícil detectar su administración. Se asocia a un riesgo de hipertensión, trastornos neurológicos y trombosis.

FÁRMACOS ESTIMULANTES

Los miembros más importantes de este grupo utilizados por los deportistas y prohibidos por las autoridades son la **efedrina** y la **metilefedrina;** varias anfetaminas y compuestos relacionados, como la **fenfluramina** y el **metilfenidato;**[4] la cocaína; y otros estimuladores del SNC, como la **niquetamida,** el **amifenazol** (actualmente sin uso clínico) y la **estricnina** (v. capítulo 48). También se emplea la **cafeína:** algunas «bebidas energéticas» comercializadas contienen taurina y cafeína. No obstante, la taurina es un agonista de los receptores de glicina y de $GABA_A$ extrasinápticos (v. capítulo 39). Es probable, en consecuencia, que sus efectos en el cerebro sean inhibidores en vez de estimuladores. En este ámbito, la taurina puede ser responsable de la sensación de disminución de energía que se experimenta después de tomar este tipo de bebidas una vez que el efecto estimulante de la cafeína desaparece.

A diferencia de los esteroides, algunos estudios han demostrado que los compuestos estimulantes mejoran el rendimiento en pruebas como las carreras de velocidad o el levantamiento de pesas, y en ciertas condiciones experimentales se asocian a un incremento de la potencia muscular y una reducción significativa de la fatiga muscular. El efecto psicológico de los fármacos estimulantes podría tener una mayor relevancia que sus efectos fisiológicos. Sorprendentemente, la cafeína parece mostrar sistemáticamente mayor eficacia en la mejora del rendimiento muscular que otros estimulantes más potentes.

Se han producido algunas muertes en deportistas que consumían anfetaminas y compuestos similares a la efedrina en pruebas de resistencia. Se han debido, principalmente, a insuficiencia coronaria asociada a hipertensión arterial; hipertermia, asociada a vasoconstricción cutánea, y deshidratación.

Desde un punto de vista farmacológico, es evidente que el uso de fármacos para mejorar el rendimiento deportivo comporta grandes riesgos y es de dudosa eficacia. Su creciente prevalencia es reflejo de muchas de las presiones inherentes a la introducción de los fármacos relacionados con estilos de vida, es decir, las referidas al deseo de mejorar el rendimiento de personas que no están enfermas, ignorando los datos científicos relativos a riesgo y eficacia.

CONCLUSIÓN

El fenómeno de los fármacos relacionados con estilos de vida constituye solamente un aspecto del más amplio interrogante de qué constituye realmente una «enfermedad» y de hasta dónde debe llegar la ciencia médica para aliviar los problemas y las disfunciones en ausencia de patología. Estas cuestiones quedan fuera del alcance de esta obra, aunque se abordan en algunos artículos citados al final de este capítulo (v. Flower, 2004 y 2012).

Existen varios motivos debido a los cuales el uso de los fármacos relacionados con estilos de vida –independientemente de cómo los definamos– resulta cada vez más preocupante. La

[4]También utilizadas para mejorar el rendimiento en los estudios.

Fármacos en el deporte

- Los deportistas utilizan muchos compuestos de distintos tipos con el fin de mejorar su rendimiento en la competición.
- Los principales grupos utilizados son:
  - Compuestos anabólicos, sobre todo esteroides androgénicos y **clembuterol.**
  - Hormonas, en particular, la **eritropoyetina** y la **somatotropina** humanas.
  - Sustancias estimulantes, como la **anfetamina,** los derivados de la **efedrina** y la cafeína.
  - Antagonistas de receptores β-adrenérgicos para reducir la ansiedad y el temblor en los deportes «de precisión».
- El uso de fármacos en el deporte está prohibido en casi todas las disciplinas, tanto dentro como fuera de la competición.
- La detección depende fundamentalmente del análisis del fármaco o sus metabolitos en muestras de orina o sangre. La detección del consumo abusivo resulta complicada en el caso de las hormonas endógenas, como la **eritropoyetina,** la **somatotropina** y la **testosterona.**
- Algunos estudios controlados han demostrado que los fármacos producen una pequeña mejora del rendimiento deportivo. Los compuestos anabólicos provocan un incremento del peso y el volumen musculares sin que ello se asocie a un aumento evidente de la potencia. El efecto de los estimulantes es más psicológico que físico.

creciente disponibilidad de este tipo de sustancias en Internet, junto con la publicidad directa dirigida a la población general por la industria farmacéutica en algunos países, garantiza el mantenimiento de la demanda. La mayor parte de las ventas se efectúan en los países desarrollados y sin duda los fabricantes alimentarán con nuevos preparados este lucrativo mercado. La capacidad de demanda de los pacientes en lo que respecta a ciertos compuestos, independientemente de su posible coste o utilidad demostrada, supone un problema notable para los organismos reguladores y los grupos que definen las prioridades de los sistemas de medicina social financiados por el Estado.

El uso de fármacos que mejoran la memoria a corto plazo para tratar a pacientes con demencia (capítulo 40) suele contemplarse como una línea de actuación recomendable (si bien en la actualidad los fármacos de este tipo son solo parcialmente eficaces). Sin embargo, la extensión de la aplicación de los fármacos de este tipo, existentes y de futuro desarrollo, a los niños y adolescentes sanos para dotarlos de cierta ventaja en los exámenes resulta más controvertida. Otra área polémica es la de los fármacos que retrasan la vejez y prolongan la vida, que también plantean problemas sociales y éticos en un mundo superpoblado.

BIBLIOGRAFÍA Y LECTURAS RECOMENDADAS

Fármacos de uso no terapéutico y lecturas generales

Bostrom, N., Sandberg, A., 2009. Cognitive enhancement: methods, ethics, regulatory challenges. Sci. Eng. Ethics 15, 343-349. (*Interesting discussion of a complex problem which will soon have to be faced*)

Eickenhorst, P., Vitzthum, K., Klapp, B.F., Groneberg, D., Mache, S., 2012. Neuroenhancement among German university students: motives, expectations, and relationship with psychoactive lifestyle drugs. J. Psychoactive Drugs 44, 418-427. (*The title is self explanatory. The efficacy of 'neuroenhancement' is not discussed*)

Flower, R.J., 2004. Lifestyle drugs: pharmacology and the social agenda. Trends Pharmacol. Sci. 25, 182-185. (*Accessible review that enlarges on some of the issues raised in this chapter*)

Flower, R., 2012. The Osler Lecture 2012: Pharmacology 2.0, medicines, drugs and human enhancement. QJM 105, 823-830. (*Discusses 'human enhancement' from a pharmacologist's viewpoint. Easy to read*)

Gilbert, D., Walley, T., New, B., 2000. Lifestyle medicines. BMJ 321, 1341-1344. (*Short but focused review dealing mainly with the clinical implications of the 'lifestyle medicine' phenomenon*)

Sahakian, B., Morein-Zamir, S., 2007. Professor's little helper. Nature 450, 1157-1159. (*Interesting 'commentary' of the use of neuroenhancers, especially by academics, and the ethical questions that this raises. Recommended*)

Walley, T., 2002. Lifestyle medicines and the elderly. Drugs Aging 19, 163-168. (*Excellent review of the whole area and its relevance to the treatment of the elderly*)

Young, S.N., 2003. Lifestyle drugs, mood, behaviour and cognition. J. Psychiatry Neurosci. 28, 87-89.

Fármacos en el deporte

Avois, L., Robinson, N., Saudan, C., et al., 2006. Central nervous system stimulants and sport practice. Br. J. Sports Med. 40 (Suppl. 1), 16-20. (*Deals mainly with the illegal use of stimulants such as ephedrine, amphetamine and cocaine in sport. Particularly highlights the dangers of misuse*)

British Medical Association, 2002. Drugs in Sport: The Pressure to Perform. BMJ Publications, London. (*Useful coverage of the whole topic*)

Catlin, D.H., Fitch, K.D., Ljungqvist, A., 2008. Medicine and science in the fight against doping in sport. J. Intern. Med. 264, 99-114. (*Very interesting review of the whole area and the establishment of antidoping agencies*)

Gould, D., 2013. Gene doping: gene delivery for Olympic victory. Br. J. Clin. Pharmacol. 76, 292-298. (*Discusses what must surely be the next challenge to the WADA: deliberately introducing into athletes genes that could boost performance*)

Mottram, D.R. (Ed.), 2005. Drugs in Sport. fourth ed. Routledge, London. (*Comprehensive description of pharmacological and regulatory aspects of drugs in sport, with balanced discussion of evidence relating to efficacy and risk*)

Munby, J., 2010. Drugs in sport. Scot. Med. J. 55, 29-30. (*Brief review of the use of drugs in sport - both professional and amateur - written from the point of view of a physician*)

Sparling, P.B., 2013. The Lance Armstrong saga: a wake-up call for drug reform in sports. Curr. Sports Med. Rep. 12, 53-54. (*Brief commentary on the Lance Armstrong affair*)

Spedding, M., Spedding, C., 2008. Drugs in sport: a scientist-athlete's perspective: from ambition to neurochemistry. Br. J. Pharmacol. 154, 496-501. (*Very accessible review written by two brothers, one of whom is an Olympic athlete and the other a pharmacologist. Unique insights. Highly recommended*)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

59 Biofármacos y terapia génica

RESUMEN

En este capítulo se revisa la influencia de dos conceptos terapéuticos basados en nuestra creciente comprensión y capacidad de manipular los genes. El término *biofármaco* comprende el uso de proteínas y anticuerpos «manipulados» o de ácidos nucleicos en medicina, mientras que *terapia génica* se refiere de forma específica a los intentos de utilizar genes para reprogramar las células con objeto de prevenir, aliviar o curar las enfermedades. Las proteínas manipuladas genéticamente, tras unos 30 años de estudios de investigación y desarrollo (a veces frustrantes), están sólidamente establecidas en la práctica clínica, mientras que los fármacos basados en ácidos nucleicos y la terapia génica aún se hallan en desarrollo.[1] Además de introducir los conceptos generales de este capítulo, en él se analizan los importantes problemas técnicos asociados al tratamiento con biofármacos, se comentan aspectos relativos a la seguridad y se revisan los progresos conseguidos hasta la fecha.

INTRODUCCIÓN

La «revolución de la biología molecular», que tiene sus raíces en el descubrimiento de la estructura del ADN en los años cincuenta, y los avances en la biología celular que han seguido al mismo han ofrecido la posibilidad de manipular el material genético de forma que sea útil en la terapéutica práctica. La sugerente idea de que un gen concreto se pueda expresar *in vitro* para generar proteínas útiles que no se pueden elaborar de forma sintética o incluso, la tentadora posibilidad de introducir directamente un gen *in vivo* para que sintetice algún componente celular crucial, ha conseguido que este campo avance a una velocidad de vértigo.

Los biofármacos (a veces llamados *biológicos*) son una parte reconocida de la farmacoterapia y ya hemos tratado algunos de ellos en otras partes esta obra (tablas 59.1 y 59.2). La adopción generalizada de estos fármacos aún afronta numerosos problemas, no siendo el menor de ellos el coste de fabricación, aunque la tecnología se está instaurando y consolidando con rapidez. En una revisión publicada en 2013, Wirth destacó que 211 biofármacos habían sido comercializados en todo el mundo hasta 2011, generando ingresos por valor de 113.000 millones de dólares.[2] El uso veterinario de estos fármacos también está aumentando.

La terapia génica supone un desafío de mayor alcance. Sin embargo, la idea genera una atracción tal que se están dedicando ingentes recursos (públicos y privados) a su desarrollo. Existen distintas razones que justifican su atractivo. En primer lugar, se trata de un enfoque (engañosamente) simple para curar de forma radical enfermedades monogénicas, como la *fibrosis quística* o las *hemoglobinopatías,* responsables, en conjunto, de un alto grado de padecimiento a escala mundial. En segundo lugar, numerosos trastornos más frecuentes, como enfermedades neoplásicas, neurodegenerativas e infecciosas, tienen un importante componente genético. En la actualidad, las formas convencionales de tratamiento de estos trastornos se alejan bastante de lo ideal, como apreciarán los lectores de este libro, por lo que este enfoque completamente nuevo suscita gran atracción. Finalmente, la capacidad de controlar la expresión génica (p. ej., mediante oligonucleótidos antisentido o de ARNsi) podría incluso revolucionar el tratamiento de enfermedades que no son de origen genético.

Los gurús son contundentes al declarar que «la parte conceptual de la revolución de la terapia génica sin duda ya ha tenido lugar…»; entonces, ¿dónde están los nuevos tratamientos? Evidentemente, la problemática radica en los detalles: en este caso, los detalles consisten en:

- La *farmacocinética:* administración de los genes en el interior de las células diana adecuadas (especialmente en el sistema nervioso central [SNC]).
- La *farmacodinamia:* expresión controlada del gen en cuestión.
- La *seguridad.*
- La *eficacia clínica* y la *viabilidad a largo plazo.*

El primer y principal obstáculo es el problema de la administración. A este respecto, se han utilizado técnicas derivadas del estudio de los virus, capaces de introducir ácidos nucleicos funcionales en el interior de células de mamíferos.

Existe un amplio consenso en el sentido de que la llamada *barrera de Weismann*[3] no debe superarse, por lo que se ha acordado una moratoria sobre los tratamientos que alteren el ADN de las células germinales (ello podría influir en las generaciones futuras), centrándose los ensayos de terapia génica en las células somáticas.

BIOFÁRMACOS

La utilización de proteínas como agentes terapéuticos no resulta novedosa; la insulina, extraída de tejido pancreático de animales (capítulo 31), y la hormona del crecimiento humana, extraída en el pasado de glándulas hipofisarias de cadáveres (capítulo 33), fueron algunas de las primeras proteínas empleadas y, durante muchos años, representaron la única opción para tratar trastornos por carencia de estas hormonas. Sin embargo, se plantearon problemas. En primer lugar, surgieron dificultades en la extracción y se registró un decepcionante rendimiento. En segundo lugar, la administración de hormonas animales (p. ej., insulina de cerdo) a personas podía generar una respuesta inmunitaria. En tercer lugar, siempre se plantea el riesgo de transmitir enfermedades infecciosas entre especies o entre las personas. Esto se puso de manifiesto en los años setenta cuando aparecieron casos de la *enfermedad de Creutzfeldt-Jakob* (v. capítulo 40) en pacientes tratados con hormona del crecimiento obtenida en cadáveres. Este grave problema fue posteriormente atribuido a la contaminación de las hipófisis de los donantes por priones infectantes (capítulo 40). La introducción de las técnicas de «ingeniería genética» ofreció una nueva opción para abordar estos problemas permanentes.

[1]Al menos no en los países occidentales. En 2003 fue aprobado en China un producto de terapia génica para el tratamiento del cáncer.
[2]Actualmente los biofármacos suponen el 40% de los nuevos fármacos autorizados.
[3]Que debe su nombre a August Weismann (1834-1914), quien estableció que la herencia utiliza solamente células germinales, no somáticas.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Tabla 59.1 Algunos ejemplos de biofármacos de «segunda generación»

Tipo de cambio	Proteína	Indicación	Razón del cambio
Alteraciones de la secuencia de aminoácidos	Insulina	Diabetes	Hormona de acción más rápida
	Análogos del activador tisular del plasminógeno	Trombólisis	Semivida circulante más prolongada
	Análogos del interferón	Antivírico	Mejor acción antivírica
	Análogos de factor VIII	Hemofilia	Molécula más pequeña, mejor actividad
	Proteína de fusión toxina diftérica-interleucina 2	Linfoma de células T	Dirige la toxina a las células apropiadas
	Proteína de fusión entre el receptor del factor de necrosis tumoral y F_c de la inmunoglobulina G humana	Enfermedad reumatoide	Prolonga la semivida
Alteración de los residuos de hidratos de carbono	Enzima glucocerebrosidasa	Enfermedad de Gaucher	Estimula la captación de la enzima por los fagocitos
	Análogos de la eritropoyetina	Anemia	Prolonga la semivida
Unión covalente de polietilenglicol	Interferón	Hepatitis C	Prolonga la semivida
	Hormona de crecimiento humana	Acromegalia	Prolonga la semivida

Modificado de Walsh, 2004.

Biofármacos y terapia génica: definición y posibles aplicaciones

- Los *biofármacos* incluyen proteínas, anticuerpos (y oligonucleótidos) que se utilizan como fármacos:
  - Los biofármacos de *primera generación* son principalmente copias de proteínas o anticuerpos endógenos, producidos mediante tecnología de ADN recombinante.
  - Los biofármacos de *segunda generación* se han «manipulado» con técnicas de ingeniería genética para mejorar el rendimiento de la proteína o anticuerpo.
- Aplicaciones:
  - Anticuerpos monoclonales terapéuticos.
  - Hormonas recombinantes.
- La *terapia génica* es la modificación genética de las células para prevenir, aliviar o curar la enfermedad.
- Aplicaciones potenciales:
  - Curación radical de las enfermedades monogénicas (p. ej., fibrosis quística, hemoglobinopatías).
  - Alivio de las enfermedades, con o sin un componente genético, como muchas enfermedades neoplásicas, neurodegenerativas e infecciosas.

PROTEÍNAS Y POLIPÉPTIDOS

Los biofármacos que se emplean en la actualidad se suelen clasificar en fármacos de primera o segunda generación. Los biofármacos de *primera generación* suelen ser copias directas de hormonas humanas y otras proteínas preparadas mediante la *transfección* del gen humano en un *sistema de expresión* adecuado (una línea celular que produce la proteína con un rendimiento bueno), para su posterior cultivo y purificación de la *proteína recombinante* generada y su utilización como fármaco. El primer compuesto que se produjo con esta tecnología fue la insulina recombinante humana en 1982.

Los biofármacos de *segunda generación* son los que se han fabricado mediante técnicas de *ingeniería*: bien se altera el gen de forma deliberada antes de su transfección para que la estructura de la proteína recombinante expresada se modifique o se realizan algunas alteraciones en el producto final purificado. Las razones de estos cambios suelen ser mejorar algunos aspectos del perfil de actividad de las proteínas. Las insulinas recombinantes humanas diseñadas para funcionar más rápido o durante más tiempo fueron el primer fármaco de este tipo que se comercializó; la tabla 59.1 recoge más ejemplos.

Los fármacos de *tercera generación* serían aquellos en los que las macromoléculas (incluidas las de control de los ácidos nucleicos en la síntesis de proteínas y las propias proteínas) se diseñan desde el principio para realizar una función biológica determinada. Esta tecnología está solo empezando a dar sus frutos. En 2013 se aprobó el **mipomersén,** el primer producto de ARN antisentido.

Problemas de fabricación

Existen varios problemas en relación con la fabricación de cualquier tipo de proteína recombinante y uno de los más acuciantes es la elección del sistema de expresión. Muchas proteínas recombinantes se expresan en sistemas bacterianos (p. ej., *Escherichia coli*), que son útiles porque los cultivos crecen con rapidez y suelen manipularse con facilidad. Las desventajas incluyen que muchas contienen endotoxinas bacterianas, que se deben eliminar de forma escrupulosa antes de administrar los compuestos a los pacientes, y que las células bacterianas no realizan el mismo tipo de *procesamiento postraducción* (p. ej., glucosilación) que las células de los mamíferos. Esto podría plantear problemas si la acción de la proteína dependiera en gran medida de esta modificación. Para evitar estos problemas se emplean las células de mamíferos (p. ej., células de ovario de hámster chino, CHO) como sistemas de expresión, aunque en este caso se encuentran problemas en el rendimiento final. Estas células necesitan un cultivo más cuidadoso, crecen más lentamente y generan menos producto, todo lo cual contribuye a aumentar el coste final del mismo.

Sin embargo, existen una serie de tecnologías emergentes, que podrían transformar el proceso de producción. El uso de plantas para producir proteínas recombinantes ha generado

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 59.2 Algunos ejemplos de anticuerpos monoclonales terapéuticos de segunda generación

Anticuerpo	Tipo	Diana	Aplicación	Véase capítulo
Infliximab	Mab quimérico	Factor de necrosis tumoral	Enfermedad de Crohn, enfermedad reumatoide	26
Adalimumab	Mab humanizado	Factor de necrosis tumoral	Enfermedad reumatoide	26
Etanercept	Proteína de fusión	Factor de necrosis tumoral	Enfermedad reumatoide	26
Trastuzumab	Mab humanizado	Receptor del factor de crecimiento epidérmico HER2	Cáncer de mama	56
Palivizumab	Mab humanizado	Virus sincitial respiratorio	Infecciones respiratorias en niños pequeños	–
Omalizumab	Mab humanizado	Inmunoglobulina E	Asma mediada por inmunoglobulina E	28
Abatacept	Proteína de fusión	Epítopo B7 sobre las células presentadoras de antígenos	Enfermedad reumatoide	26

Mab, anticuerpo monoclonal. Todos los nombres de los anticuerpos monoclonales terapéuticos terminan en «-mab», anteponiéndose un prefijo que indica la naturaleza de su procedencia: -umab (humano), -omab (ratón), -ximab (quimera), -zumab (humanizado).
Fuente: Walsh 2004 y British National Formulary.

notable interés (v. Melnik y Stoger, 2013). Varias especies han resultado prometedoras, incluida la planta del tabaco. Los genes humanos de interés se pueden transfectar con facilidad a la planta usando los virus del mosaico del tabaco como vector; el crecimiento es rápido (se genera una elevada *biomasa*) y se consiguen una serie de ventajas adicionales. Plantas comestibles, como la lechuga y el plátano, pueden emplearse para administrar ciertas proteínas con actividad por vía oral, como las vacunas, que después se podrían consumir directamente sin necesidad de purificación previa. Ya se han producido varias proteínas en plantas y algunas se encuentran en fases avanzadas de ensayo clínico (Kwon et al., 2013).

Otra tecnología que podría aumentar de forma espectacular el rendimiento de las proteínas recombinantes humanas es el uso de ganado transgénico. Una vaca lechera podría producir 10.000 l de leche al año y si se introdujeran en su genoma proteínas recombinantes, sometidas al control de los mismos promotores que regulan la producción de otras proteínas de la leche, se podrían conseguir rendimientos de hasta 1 g/l (v. Brink et al., 2000).

Proteínas modificadas mediante ingeniería genética

Existen varios métodos para modificar las proteínas antes de su expresión. La alteración de la secuencia de nucleótidos del gen codificante permite modificar aminoácidos aislados o, incluso, regiones enteras de la cadena de polipéptidos. Existen buenos motivos para «modificar» las proteínas antes de su expresión:

- Modificación de sus propiedades farmacocinéticas.
- Generación de proteínas de *fusión* u otras proteínas novedosas.
- Reducción de la capacidad inmunogénica, por ejemplo por *humanización*.

Con frecuencia resulta ventajoso modificar las propiedades farmacocinéticas de las proteínas recombinantes. Los cambios en la estructura de la insulina humana, por ejemplo, permitieron a los diabéticos disponer de una hormona que no se autoasociaba durante el almacenamiento y que por eso tenía una acción más rápida y se podía manejar con mayor facilidad. La semivida de las proteínas en la sangre se puede aumentar mediante *PEGilación* (v. capítulo 10) o adición de polietilenglicol a la molécula. Esta *modificación postraducción* se ha aplicado a algunas hormonas humanas, como la hormona de crecimiento recombinante, los interferones, etc. Prolongar la semivida no es una mera comodidad para los pacientes, sino que también reduce el coste global del tratamiento y los factores económicos tienen importancia a la hora de realizar este tipo de tratamiento.

Las proteínas de fusión comprenden dos o más proteínas modificadas para que se expresen como una cadena de polipéptidos única, en ocasiones unidas con un enlace corto. Un ejemplo es el **etanercept,** un antiinflamatorio utilizado en el tratamiento de la artritis reumatoide y otros procesos (v. capítulo 26). Esta molécula está constituida por el dominio de unión del ligando obtenido del receptor del factor de necrosis tumoral, unido al dominio Fc de los anticuerpos de tipo inmunoglobulina G humanos. La región del receptor secuestra el factor de necrosis tumoral (TNF) en forma inactiva, mientras que la inmunoglobulina aumenta su persistencia en la sangre. La reducción de la capacidad inmunogénica mediante la modificación genética se aborda más adelante.

ANTICUERPOS MONOCLONALES

Aunque los anticuerpos se han empleado para aportar una *inmunidad pasiva,* su utilidad está limitada por una serie de desventajas en su producción y uso. De forma convencional los antisueros se producen a partir de la sangre de personas o animales inmunizados (p. ej., para recoger suero antitetánico). A partir del plasma se prepara un antisuero con altas concentraciones de anticuerpos específicos, que se pueden utilizar en clínica para neutralizar los microorganismos patógenos y otras sustancias peligrosas en la sangre de los pacientes.

Estos preparados contienen *anticuerpos policlonales,* es decir, una mezcla *polivalente* de anticuerpos de todos los clones de células plasmáticas que reaccionaron frente a un antígeno concreto. La composición y eficacia reales de estas sustancias varían con el tiempo y evidentemente existe un límite para la cantidad de plasma que se puede obtener cada vez. Milstein y Köhler[4] desarrollaron en 1975 un método para producir, a partir de ratones inmunizados, un *hibridoma* inmortalizado, una fusión de un clon de linfocitos determinado con una célula tumoral inmortal. Ello aportó un método de producir *in vitro* en gran cantidad *anticuerpos monoclonales* –una sola especie de anticuerpo monovalente–. La línea celular del hibridoma se podría conservar y ampliar indefinidamente, preservando la integridad de su producto.

Los anticuerpos monoclonales se pueden clasificar en reactivos de primera y segunda generación, igual que las proteínas

[4]Fueron galardonados con el Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1984.

que se han comentado antes. Los monoclonales de primera generación fueron principalmente anticuerpos murinos (o fragmentos de los mismos), pero adolecían de varias desventajas. Como eran proteínas de origen murino, provocaban una respuesta inmunitaria en el 50-75% de las personas receptoras. Otros factores limitantes eran la corta semivida en la circulación y la incapacidad de los anticuerpos de ratón de activar el complemento humano.

La mayor parte de estos problemas se han superado mediante el uso de anticuerpos monoclonales *quiméricos* o *humanizados*. Los dos términos se refieren al grado de modificación de los anticuerpos monoclonales. La figura 59.1 muestra cómo se consigue este cambio: la molécula del anticuerpo comprende un dominio *constante* (F_c) y un dominio *de unión con el anticuerpo* (Fab) con regiones *hipervariables,* que reconocen y se ligan al antígeno en cuestión. Los genes de los anticuerpos monoclonales quiméricos se modifican para que contengan el ADNc del dominio Fab murino unido a las secuencias del dominio F_c humano. Esto amplía en gran medida (unas cinco veces) la semivida plasmática (la mayoría de las proteínas plasmáticas se renuevan con rapidez; las inmunoglobulinas son una excepción, y es fácil que anticuerpos de vida muy larga aporten ventaja selectiva al huésped). La incorporación de secuencias de Fc humano también mejora la funcionalidad de los anticuerpos en la medicina humana. Otro avance (que ahora es la opción preferida) es sustituir toda la región F_c y Fab con el equivalente humano, salvo las regiones hipervariables, lo que genera una molécula que, aunque esencialmente tiene naturaleza humana, contiene los sitios de unión del anticuerpo murino. La **herceptina** (**trastuzumab;** v. capítulo 56), un anticuerpo monoclonal usado en el cáncer, es un ejemplo de este tipo de anticuerpos y en la tabla 59.2 se recogen algunos más.

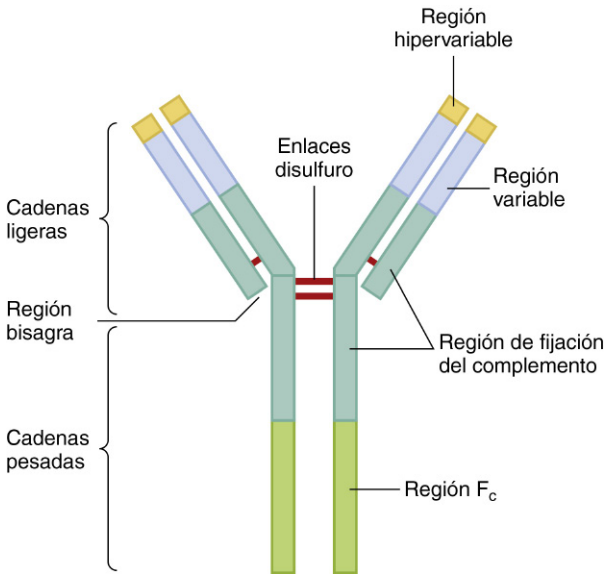


Fig. 59.1 Producción de anticuerpos monoclonales modificados de tipo «quimérico» y «humanizados». La molécula de anticuerpo en forma de Y contiene dos dominios fundamentales: el dominio F_c (constante) y el dominio Fab (de unión del anticuerpo). En la punta de las regiones Fab (en los brazos de la Y) se encuentran las regiones hipervariables que se unen realmente al antígeno. Los anticuerpos quiméricos se producen sustituyendo la región F_c murina por su equivalente humano mediante la alteración y rotura del gen. En los anticuerpos humanizados solo se conservan las regiones hipervariables murinas y el resto de la molécula es de origen humano. *(Según Walsh, 2004.)*

FARMACOLOGÍA DE LOS BIOFÁRMACOS

En la actualidad estamos habituados al uso de las proteínas y anticuerpos con fines terapéuticos y conocemos bien muchos de los riesgos asociados, por ejemplo al tratamiento anti-TNF (v. capítulo 26). En su mayor parte, estos medicamentos no causan el espectro de efectos tóxicos propio de las moléculas pequeñas analizadas en el capítulo 57 pero, aun así, su uso no está exento de riesgos importantes.

▼En 2006, por ejemplo, un ensayo clínico realizado en Reino Unido con un nuevo anticuerpo monoclonal (TGN 1412) diseñado para activar los linfocitos T (v. capítulo 6) y, en consecuencia, para tratar la leucemia linfocítica de células B, arrojó resultados muy negativos. Los seis sujetos participantes enfermaron gravemente tras una «tormenta de citocinas» y sufrieron lesiones perdurables. El episodio fue ampliamente publicitado en los medios de comunicación[5] y, aunque la investigación subsiguiente hizo responsable del caso a una reacción biológica «imprevisible», hizo que muchos condicionaran seriamente el modo en el que este tipo de ensayos debían desarrollarse en el futuro (v. Muller y Brennan, 2009). Los reactivos de alta especificidad, como los anticuerpos monoclonales, plantean un problema singular, ya que no pueden reaccionar con los antígenos correspondientes de otras especies y, por consiguiente, eluden su posible detección en los ensayos preclínicos sobre seguridad desarrollados en animales.

La farmacología de los biofármacos es complicada, ya que exhiben múltiples modos de acción, en ocasiones desconocidos y, en parte, porque sus complejas interacciones fármaco-receptor presentan a veces curvas logarítmicas de dosis-respuesta no lineales. La eritropoyetina, por ejemplo, tiene una curva de dosis-respuesta en forma de campana y, en el caso de numerosos anticuerpos monoclonales, hay una única dosis biológica óptima, en vez de los efectos proporcionales a los que estamos habituados al tratar con fármacos de moléculas pequeñas. Sus farmacocinéticas son asimismo distintas. En ellos no se depende ya de conceptos tales como el metabolismo de fase 1 y de fase 2 (v. capítulo 9) para predecir su eliminación. Es más probable que la vía importante de eliminación sea la degradación proteolítica.

Mientras que los fabricantes de genéricos pueden copiar los fármacos de moléculas pequeñas convencionales cuando caduca su patente, ello no puede hacerse con los biofármacos, que dependen de las singulares propiedades de una determinada construcción o un determinado clon sujetos a patente. Esto significa que los *biosimilares,* como se conocen en el argot de la industria, no siempre exhiben la misma farmacología que el original, lo que, obviamente, supone un gran problema para los responsables de su regulación.

TERAPIA GÉNICA

A pesar de las elevadas expectativas y de la ingente investigación desarrollada desde los años ochenta, la terapia génica está aún en una fase de desarrollo incipiente. A continuación se tratan los principales problemas y enfoques abordados, dedicando una sección final a lo limitado de los resultados conseguidos hasta ahora.

ADMINISTRACIÓN DE GENES

La transferencia de un ácido nucleico recombinante al interior de las células diana, un tipo especial de problema de la «distribución del fármaco», es fundamental para el éxito de la terapia génica. El ácido nucleico debe pasar desde el espacio extracelular, a través de las membranas plasmática y nuclear, y se debe incorporar, a continuación, a los cromosomas. Dado que el ADN tiene una elevada carga negativa y un único gen presenta un peso molecular alrededor de 10^4 veces superior

[5]En un titular de prensa sensacionalista podía leerse: «Cobayas humanas explotan» (citado por Stobbart et al., 2007).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 59.3 Características de algunos sistemas de administración de terapia génica

Vector	Ventajas	Desventajas	Utilización del sistema*
Liposomas	Sin virus, producción barata	Baja eficiencia, en ocasiones citotóxico	6%
Casetes de ADN	Sin virus	Baja eficiencia, expresión transitoria	18%
Virus del herpes simple de tipo I	Muy infeccioso, expresión persistente	No se integra en el ADN del huésped, citotóxico, difícil manejo	3%
Adenovirus	Muy infeccioso en los epitelios	Inmunogénico y transitorio, necesita readministración	23%
Virus adenoasociados	Estable	Baja capacidad	5%
Retrovirus	Eficiente, permanente	Baja capacidad, inestable, debe integrarse en el ADN del huésped, necesita células en división	22%

*Porcentaje aproximado de ensayos que emplean este tipo de sistema de administración.
Según Wolf y Jenkins 2002 y con datos de Wirth et al., 2013.

al de los fármacos convencionales, este problema es bastante diferente de la etapa equivalente en el desarrollo de fármacos convencionales.

Existen varias consideraciones importantes a la hora de elegir un sistema de administración, entre ellas:

- La *capacidad* del sistema (es decir, cuánto ADN puede transportar).
- La *eficiencia de transfección* (su capacidad para entrar en las células y ser utilizado por estas).
- La *duración* del material transfectado (determinada por la vida de las células diana).
- Los *aspectos relacionados con la seguridad,* que tienen especial importancia en los sistemas de administración víricos.

Se han desarrollado varias opciones (tabla 59.3) en un intento de conseguir un sistema óptimo.

Existen dos estrategias generales para administrar genes al paciente. La *estrategia in vivo* consiste en inyectar directamente el vector que contiene el gen terapéutico al paciente, bien por vía intravenosa (en cuyo caso es necesario, de alguna forma, dirigir el vector hacia el órgano o tejido en el que debe actuar) o directamente en el interior del tejido en el que se espera que ejerza su acción (p. ej., la retina). La *estrategia ex vivo* consiste en extraer células del paciente (p. ej., células pluripotenciales procedentes de la médula ósea o de la sangre periférica, o mioblastos obtenidos mediante una biopsia de músculo estriado), tratarlas con el vector en el laboratorio y, posteriormente, inyectar de nuevo las células genéticamente alteradas al paciente.

El vector ideal debe ser *seguro,* muy *eficiente* (es decir, debe ser capaz de insertar el gen terapéutico en una gran parte de las células diana) y *selectivo,* es decir, capaz de dar lugar a la expresión de la proteína terapéutica en las células diana, pero *no* a la expresión de otras proteínas víricas. Además, si la célula en que se inserta tiene una supervivencia larga, el vector ideal debería producir una expresión persistente, evitando la necesidad de tratamientos repetidos. Esto constituye un problema en algunos tejidos. Por ejemplo, el epitelio de la vía respiratoria se encuentra alterado en la *fibrosis quística,* un trastorno autosómico recesivo causado por una deficiencia del transportador de Cl^- de la membrana conocido como *regulador del transporte de la fibrosis quística* (CFTR). Las células epiteliales de las vías respiratorias mueren y son reemplazadas continuamente, de forma que, aunque el gen *CFTR* fuera transfectado de forma estable en el epitelio, sería necesario el tratamiento periódico, a no ser que se pudiera insertar el gen en las células progenitoras (pluripotenciales). Es probable que se planteen problemas similares en otras células con un recambio continuo, como el epitelio gastrointestinal y la piel.

VECTORES VÍRICOS

▼Muchas estrategias modernas de administración de genes tratan de aprovechar la capacidad de los virus de usurpar la maquinaria de transcripción de las células a las que invaden y su capacidad (en algunos casos) de fusionarse con el genoma del huésped. Aunque se trata de un planteamiento aparentemente simple, estos sistemas siguen comportando importantes problemas prácticos. Al igual que los virus han evolucionado para desarrollar mecanismos de invasión de las células humanas, los humanos han desarrollado respuestas inmunitarias y otras contramedidas de protección. Aunque en algunos aspectos se trata de una mala noticia, no lo es tanto desde el punto de vista de la seguridad del tratamiento. Dado que muchos de estos virus son patógenos, suelen modificarse para que sean «defectivos en su replicación», a fin de evitar la toxicidad.

Retrovirus

▼Los vectores retrovíricos presentan la ventaja de que, al introducirse en las células pluripotenciales, sus efectos son persistentes, dado que se incorporan al ADN del huésped y se replican con él, de forma que el gen «terapéutico» se transmite a cada célula hija durante la división celular. La desventaja es que la *integrasa retrovírica* inserta el vector en los cromosomas, de modo que puede causar daño. Asimismo, los retrovirus pueden infectar células germinales o células no diana, produciendo efectos adversos cuando se administran *in vivo.* Tal es la razón por la que los retrovirus se han utilizado fundamentalmente en terapia génica *ex vivo.* El ciclo vital de los retrovirus que existen en la naturaleza puede aprovecharse para crear vectores útiles en la terapia génica (fig. 59.2).

Muchos virus están preparados para infectar tipos celulares específicos, aunque no necesariamente a la célula diana que interesa en cada caso. Es posible alterar la envoltura vírica con el fin de modificar esta especificidad, de modo que el vector pueda ser administrado por vía sistémica pero actúe solamente sobre la población celular deseada. Un ejemplo de esta estrategia con un *lentivirus* (un tipo de retrovirus) es la sustitución de la envoltura proteica de un vector no patógeno (p. ej., el virus de la leucemia del ratón) por la envoltura proteica del virus de la estomatitis aftosa humana, de forma que se dirija específicamente a las células epiteliales.

La mayoría de los vectores retrovíricos son incapaces de atravesar la envoltura nuclear. Puesto que la membrana nuclear desaparece durante la división celular, estos vectores solo afectan a las células en división y no a aquellas que no se dividen (como las neuronas adultas).

Adenovirus

▼Los adenovirus son unos vectores que se han popularizado debido a la elevada expresión transgénica que son capaces de conseguir. Los adenovirus transfieren genes al núcleo de la célula huésped, pero, a diferencia de los retrovirus, no los insertan en el genoma del huésped,

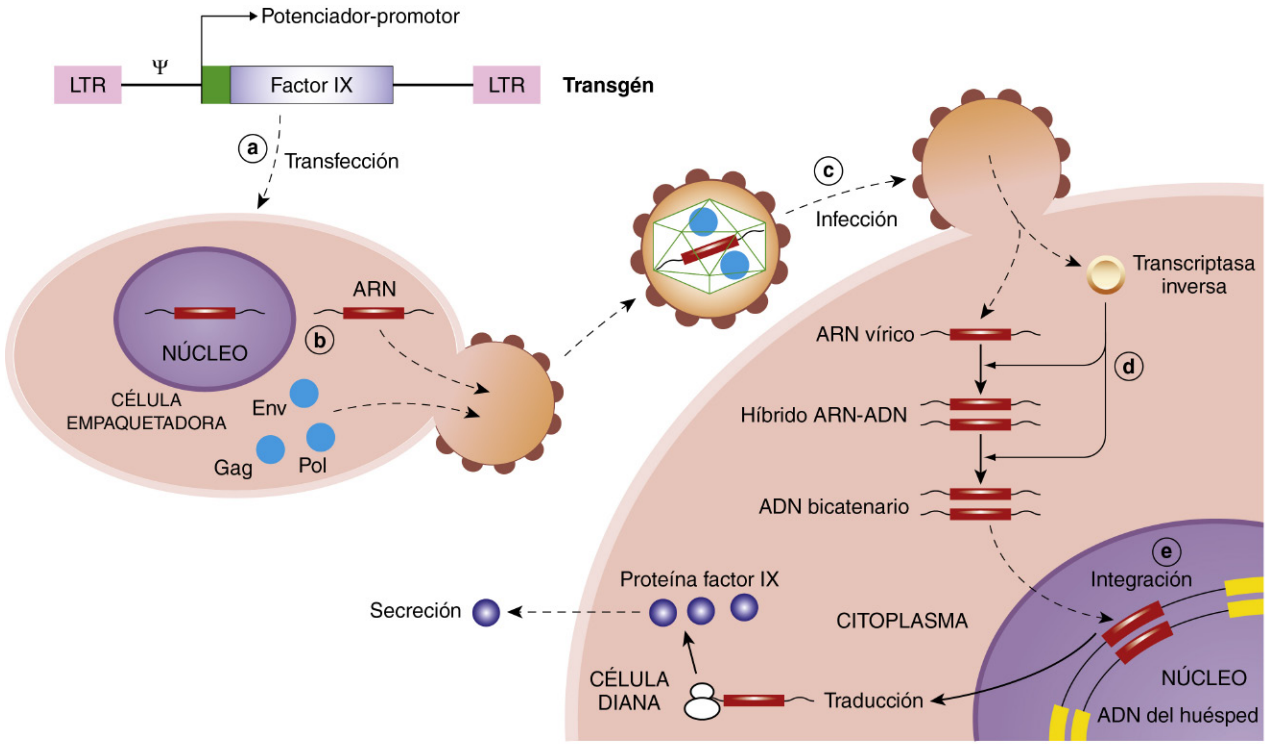


Fig. 59.2 Estrategia para elaborar vectores retrovíricos. Se introduce el transgén (el ejemplo muestra el gen del factor IX) en la estructura del vector, (a) en una célula empaquetadora, en el interior de la cual se integra en un cromosoma del núcleo, y (b) se transcribe para formar un ARNm vector, que es empaquetado en el vector retrovírico y abandona la célula empaquetadora. A continuación, este vector retrovírico infecta la célula diana (c). La transcriptasa inversa codificada por el virus (d) convierte el ARN vector en un híbrido ARN-ADN y a continuación en ADN bicatenario, que se integra (e) en el genoma de la célula diana. Entonces, puede transcribirse y traducirse para fabricar la proteína factor IX. «Env», «Gag» y «Pol» son componentes del vector retrovírico. *(Reproducido a partir de Verma IM, Somia N 1997. Gene therapy – promises, problems and prospects. Nature 389, 239–242.)*

por lo que sus efectos no duran más tiempo que la vida de la propia célula transfectada. Esta propiedad también evita el riesgo de alterar la función de otros genes celulares y el riesgo teórico de carcinogenicidad y de transfección de células germinales. Dadas estas ventajosas propiedades, se han utilizado vectores adenovíricos para intentar la terapia génica *in vivo*. Las deleciones genomanipuladas del genoma vírico hacen que el virus sea incapaz de replicarse y de producir infección generalizada en el huésped, y crean al mismo tiempo un espacio en el genoma del virus para insertar el transgén terapéutico. Uno de los primeros vectores adenovíricos utilizados carecía de parte de una región controladora del crecimiento, denominada E_1. Este vector dio excelentes resultados y demostró la transferencia génica a las líneas celulares y a diversos modelos animales de enfermedad, aunque deparó resultados decepcionantes, por ejemplo, en el tratamiento de la fibrosis quística en ensayos en seres humanos. Las dosis bajas (administradas en aerosol a los pacientes con esta enfermedad) generaron transferencias con una eficiencia muy baja, mientras que las dosis más elevadas desencadenaron inflamación, respuesta inmunitaria por parte del huésped y expresión del gen demasiado breve. Además, no se pudo repetir el tratamiento debido a la existencia de anticuerpos neutralizantes. Ello ha promovido intentos recientes de manipular los vectores adenovíricos para mutar o eliminar los genes más inmunogénicos.

Otros vectores víricos

▼Otros potenciales vectores víricos que están en investigación son los *virus adenoasociados*, el *virus del herpes* y las *versiones inactivadas del virus de la inmunodeficiencia humana* (VIH). El virus adenoasociado se asocia al ADN del huésped, pero no se activa salvo que la célula se infecte con un adenovirus. Este virus es menos inmunogénico que otros vectores, aunque es difícil de producir en grandes cantidades y presenta además una pequeña capacidad, por lo que no se puede utilizar para administrar transgenes de gran tamaño. El virus del herpes no se asocia al ADN del huésped, aunque presenta una supervivencia prolongada en los tejidos nerviosos (podría, por tanto, tener aplicaciones específicas en el tratamiento de enfermedades neurológicas). El VIH, a diferencia de la mayoría de retrovirus, puede afectar a células que no están en proceso de división, como las neuronas. Es posible extraer los genes del VIH que controlan su replicación y sustituirlos por otros genes. Otra posibilidad sería transferir los genes que permiten que el VIH penetre en la envoltura nuclear a otros retrovirus no patógenos.

VECTORES NO VÍRICOS

Liposomas

▼Entre los vectores no víricos figura una variante de los liposomas (capítulo 8). Los plásmidos (de un diámetro aproximado de hasta 2 µm) son demasiado grandes para ser empaquetados en liposomas regulares (diámetro 0,025-0,1 µm), pero se pueden fabricar partículas de mayor tamaño utilizando lípidos cargados positivamente («lipoplejos»), que interactúan con las cargas negativas de las membranas celulares y del ADN, mejorando su transporte hacia el interior del núcleo celular y su incorporación al cromosoma. Dichas partículas se han empleado para transportar los genes del HLA-B7, la interleucina 2 y el CFTR. Aunque son mucho menos eficaces que los virus, en la actualidad se están realizando intentos para mejorar su eficiencia mediante la incorporación en su capa externa de diversas proteínas señal de origen vírico (p. ej., proteínas de fusión de membrana). Mientras tanto, su inyección directa en tumores sólidos (p. ej., melanoma, cáncer de mama, riñón y colon) puede lograr elevadas concentraciones locales en el interior del tumor.

Microesferas

▼El ADN plasmídico se puede empaquetar en microesferas biodegradables formadas por copolímeros polianhídridos de ácidos fumárico y sebácico (v. capítulo 8). Un plásmido con actividad β-galactosidasa bacteriana, formulado de esta manera y administrado por vía oral en ratas, puede dar lugar a la absorción sistémica y la expresión de la enzima bacteriana en el hígado de la rata, lo que señala la posibilidad de que la terapia génica pueda ser eficaz por vía oral.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

ADN plasmídico

▼Sorprendentemente, el propio ADN plasmídico («ADN desnudo») puede alcanzar el núcleo celular y ser expresado, aunque de forma mucho menos eficiente que cuando se empaqueta en un vector. Dicho ADN no presenta el riesgo de replicación vírica y, por sí mismo, no suele ser inmunogénico, aunque no puede dirigirse con precisión. Existe una considerable expectación ante la posibilidad de utilizar ADN desnudo en vacunas, ya que incluso cantidades extremadamente pequeñas de una proteína extraña pueden estimular la respuesta inmunitaria. Este enfoque presenta varias ventajas teóricas y sobre él se están realizando distintos ensayos y se han aprobado diversos productos (Liu, 2011).

CONTROL DE LA EXPRESIÓN GÉNICA

Para desarrollar todo el potencial que ofrece la terapia génica, no resulta suficiente con transferir el gen de forma selectiva a las células diana deseadas y mantenerlo en su lugar expresando su producto (a pesar de lo difíciles que son estos objetivos). También es necesario controlar la actividad del gen. Históricamente, la toma de conciencia de la dificultad de conseguir este objetivo fue lo que hizo disminuir la atención prestada a las hemoglobinopatías (que fueron los primeros objetivos proyectados de la terapia génica). La corrección de estos trastornos requiere un equilibrio apropiado entre la síntesis de las cadenas α y β de la globina para conseguir la eficacia y en este caso, como en muchas otras posibles aplicaciones, es imprescindible un control más o menos preciso de la expresión génica.

▼Aún no se ha constatado que sea posible controlar con precisión los transgenes en receptores humanos, aunque existen técnicas que en última instancia pueden capacitarnos para conseguir tal objetivo. Una de ellas se basa en el uso de un sistema de expresión inducible. Se trata de una técnica bastante estandarizada en la que el gen insertado incluye un promotor inducible por **doxiciclina,** de modo que la expresión del gen pueda ser activada o desactivada mediante el tratamiento con doxiciclina o mediante la interrupción del mismo.

El control de los genes transfectados resulta importante para dirigir los genes. Mediante el corte y empalme de los genes de interés con un promotor específico del tejido es posible limitar la expresión del gen al tejido diana. Esta estrategia se ha utilizado en los diseños de terapia génica para el carcinoma ovárico, cuyas células expresan varias proteínas en abundancia, incluido el inhibidor de proteinasa SLP1. En combinación con el promotor de SLP1, los plásmidos portadores de diversos genes se consiguieron expresar con éxito de forma selectiva en las líneas celulares de cáncer ovárico (Wolf y Jenkins, 2002).

SEGURIDAD Y ASPECTOS SOCIALES

La terapia génica tiende a generar inquietud en ciertos sectores de la sociedad, que son testigos, por ejemplo, del debate sobre los cultivos transgénicos. Parte de esta reacción se debe tal vez a ignorancia o a prejuicios, pero, en cualquier caso, es un problema que puede dificultar la introducción de nuevos fármacos. Con independencia de los condicionantes sociales, la técnica plantea problemas específicos relacionados habitualmente con el uso de vectores víricos. Estos vectores se seleccionan de forma que no sean patógenos para el ser humano, o bien se modifican para convertirlos en no patógenos. Pese a ello, existe la preocupación de que dichos agentes puedan adquirir virulencia durante su uso. Los virus tales como los retrovirus, que se insertan de manera aleatoria en el ADN del huésped, pueden lesionar el genoma e interferir en los mecanismos protectores que, normalmente, regulan el ciclo celular (v. capítulo 5). Por tanto, si este mecanismo afectase a alguna función esencial, podría aumentar el riesgo de aparición de neoplasias.[6]

Otro problema es que las proteínas víricas inmunogénicas se pueden expresar e inducir una respuesta inflamatoria, que podría resultar perniciosa en algunas circunstancias (p. ej., en las vías aéreas de pacientes con fibrosis quística). Aunque las experiencias clínicas iniciales fueron alentadoras, el fallecimiento de un voluntario de 18 años de edad (Jesse Gelsinger) en un ensayo de terapia génica para la forma no mortal de la *deficiencia de ornitina descarboxilasa* (controlable mediante dieta y fármacos) indujo a apreciar que las preocupaciones acerca de la seguridad relacionadas con las respuestas inmunitarias frente a los vectores son muy reales (v. Marshall, 1999).

APLICACIONES TERAPÉUTICAS

A pesar de los problemas técnicos y de seguridad, se han registrado algunos éxitos alentadores. La Agencia Europea de Medicamentos autorizó la primera licencia para un producto de terapia génica en 2012. El **alipogén tiparvovec** es una construcción génica de virus adenoasociados que proporciona una copia correcta de la lipoproteína lipasa a pacientes que carecen de esta enzima (con un trastorno muy infrecuente causante de pancreatitis grave). La tabla 59.4 detalla algunos otros ejemplos; el área ha sido revisada exhaustivamente en un estudio de Wirth et al. (2013).

Se hallan en curso más de 1.800 ensayos de terapia génica, que pueden consultarse *online* en la *Gene Therapy Review* (www.genetherapyreview.com). Junto con otros recursos (v. «Bibliografía y lecturas recomendadas»), este ofrece una ingente cantidad de información al respecto. Concluimos esta sección con unos breves comentarios sobre las principales aplicaciones de la terapia génica.

TERAPIA GÉNICA PARA EL CÁNCER

La terapia génica para el cáncer y las enfermedades afines comprende casi el 70% del total de ensayos en curso en el momento de redactar este texto. Se encuentran en fase de investigación diversos enfoques terapéuticos (v. Barar y Omidi, 2012), entre los que destacan los siguientes:

- Restauración de proteínas «protectoras», como las codificadas por genes supresores tumorales (v. capítulo 5).
- Inactivación de la expresión de oncogenes (p. ej., mediante un vector retrovírico con una construcción génica que produzca transcripción de un ARN antisentido frente al oncogén *k-ras*).
- Transporte de un gen hasta las células malignas, haciéndolas sensibles a fármacos citotóxicos (p. ej., el que codifica la timidilato ciclasa, que activa el **ganciclovir**) –el llamado abordaje del «gen suicida»–.
- Transporte de proteínas hasta las células sanas del huésped, con objeto de protegerlas (p. ej., adición a las células de la médula ósea, *ex vivo,* del canal de resistencia a múltiples fármacos, haciéndolas así resistentes a fármacos utilizados durante la quimioterapia).
- Dotación a las células cancerosas de genes que, al expresarse, hagan que las células malignas sean más visibles para el sistema inmunitario del huésped (p. ej., para antígenos como HLA-B7 o para citocinas como el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos y la interleucina 2).

DEFECTOS MONOGÉNICOS

Los trastornos de un solo gen *(monogénicos)* eran el punto de partida evidente para la terapia génica y las hemoglobinopatías fueron el primer objetivo de la terapia génica (en los años ochenta), aunque las primeras investigaciones fueron

[6]Este riesgo es más que una posibilidad teórica; varios niños tratados por *inmunodeficiencia combinada grave* (IDCG) con un vector retrovírico desarrollaron una enfermedad leucemoide (Woods et al., 2006). Se demostró que el vector retrovírico se insertaba por sí mismo en un gen llamado *LMO-2,* cuyas mutaciones se asocian a cánceres infantiles.

Administración y expresión génica

- La administración de los genes es uno de los principales obstáculos para la terapia génica práctica.
- Los genes recombinantes son transferidos por medio de un plásmido hasta un vector, a menudo un virus modificado de forma adecuada.
- Existen dos estrategias principales para transportar los genes al interior de los pacientes:
  - Inyección *in vivo,* es decir, inyectar directamente en el paciente el vector que contiene el gen terapéutico (p. ej., en el interior de un tumor maligno).
  - Tratamiento *ex vivo* de las células del paciente (p. ej., células pluripotenciales procedentes de la médula o la sangre periférica), seguido por reinyección de las células al paciente.
- Un vector ideal debe ser seguro, eficaz, selectivo y debe producir la expresión prolongada del gen terapéutico.
- Los vectores víricos incluyen retrovirus, adenovirus, virus adenoasociados, virus del herpes, así como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) desactivado:
  - Los *retrovirus* pueden infectar muchos tipos distintos de células en división, incorporándose de forma aleatoria al ADN del huésped.
  - Los *adenovirus* se modifican genéticamente para impedir su replicación y poder acomodar el transgén terapéutico. Estos virus transfieren los genes al interior del núcleo, pero no al genoma de la célula huésped. En la actualidad, los problemas observados con los vectores adenovíricos incluyen una intensa respuesta inmunitaria e inflamación, así como una expresión de corta duración. Por otra parte, no se puede repetir el tratamiento debido a la producción de anticuerpos neutralizantes.
  - El virus *adenoasociado* se asocia al ADN del huésped y no es inmunogénico. Sin embargo, es difícil producirlo a gran escala y tiene una capacidad pequeña.
  - El virus del herpes no se asocia al ADN del huésped, pero persiste en el tejido nervioso y podría, por tanto, resultar útil en el tratamiento de enfermedades neurológicas.
  - Las versiones desactivadas del VIH difieren de la mayoría de los retrovirus en que pueden infectar células que no se están dividiendo, como las neuronas.
- Los vectores no víricos comprenden:
  - Una variante de los liposomas, elaborada utilizando lípidos con carga positiva, denominada «lipoplejos».
  - Microesferas biodegradables, que podrían permitir la terapia génica activa por vía oral.
  - ADN plasmídico de forma aislada («ADN desnudo»), que se está utilizando para desarrollar nuevas vacunas.
- El *sistema de expresión inducible por tetraciclinas* o un sistema similar puede controlar la actividad del gen terapéutico.

Seguridad

- Además de existir preocupaciones generales relacionadas, por ejemplo, con la naturaleza de los vectores, hay cuestiones de seguridad específicas de cada tratamiento concreto (p. ej., policitemia por la expresión excesiva de **eritropoyetina**).
- Vectores víricos:
  - Pueden adquirir virulencia durante su utilización.
  - Contienen proteínas víricas, que pueden ser inmunogénicas.
  - Pueden inducir una respuesta inflamatoria.
  - Podrían dañar el genoma del huésped e interferir en el ciclo celular, lo que podría dar lugar a neoplasias malignas.
- En la actualidad, la limitada experiencia clínica de la que se dispone no sugiere, por el momento, que existan problemas irresolubles.

Terapia génica para el cáncer

- Los abordajes más prometedores incluyen:
  - Restaurar los mecanismos protectores, como el gen p53.
  - Inactivar la expresión de oncogenes.
  - Transportar un gen al interior de las células neoplásicas, haciéndolas así sensibles a fármacos.
  - Transportar un gen al interior de las células sanas del huésped para protegerlas de la quimioterapia.
  - Marcar las células neoplásicas con genes para hacerlas inmunógenas.

interrumpidas debido al problema (mencionado previamente) que planteaba la necesidad de controlar, de forma precisa, la expresión de los genes que codifican las diferentes cadenas polipeptídicas de la molécula de hemoglobina. Los pacientes con talasemia (la enfermedad monogénica más frecuente) muestran una enorme diversidad fenotípica con síntomas clínicos variables, dado que, incluso en los trastornos monogénicos, están implicados otros genes y, además, el medio ambiente afecta a las manifestaciones clínicas. No obstante, recientemente se han notificado algunos éxitos tras la transfección de células de médula ósea con una copia correcta del gen de la β-globina (v. tabla 59.4).

Otro de los primeros objetivos fue la fibrosis quística, aunque el progreso en este caso ha sido lento (v. Prickett y Jain, 2013, para más información). En cualquier caso, se han registrado otros resultados satisfactorios. Por ejemplo, la *enfermedad granulomatosa crónica ligada al cromosoma X* ha sido tratada satisfactoriamente mediante una técnica retrovírica en la que se administra una versión funcional de la proteína mutada NADPH oxidasa (Ott et al., 2006; fig. 59.3) y una forma hereditaria de ceguera, la *amaurosis congénita de Leber,* asociada a una mutación en el gen que produce el pigmento de la retina, ha sido tratada utilizando un vector vírico portador de ADNc codificante para el gen intacto (Maguire et al., 2009).

TERAPIA GÉNICA Y ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Además de las vacunas de ADN, anteriormente mencionadas, existe un considerable interés en el potencial que presenta la terapia génica en la infección por el VIH. El objetivo es hacer que las células madre (que se diferencian dando lugar a células inmunitarias) sean resistentes al VIH antes de madurar. Puede consultarse una reseña de las estrategias en fase de investigación en Chung et al. (2013).

TERAPIA GÉNICA Y ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

Los ensayos de terapia génica para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares han sido revisados por Bradshaw y Baker (2013). La transferencia génica aplicada al sistema vascular es muy atractiva, entre otras razones porque los cardiólogos y los cirujanos vasculares realizan de forma habitual

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 59.4 Algunos éxitos de la terapia génica

Enfermedad tratada	Gen implicado	Vector	Técnica	Referencia
Inmunodeficiencia combinada grave ligada al cromosoma X	Cadena común γ del receptor de la citocina IL-2	Retrovirus de la leucemia murina	Transfusión de paciente con células de médula ósea transfectadas *ex vivo*	Hacein-Bey-Abina et al., 2010
Amaurosis congénita de Leber	Proteína del epitelio pigmentario retiniano isomerohidrolasa	Virus adenoasociado	Inyección subretiniana	Maguire et al., 2009
Insuficiencia cardíaca	Ca^{2+}-ATPasa	Virus adenoasociado	Infusión intracoronaria	Jessup et al., 2011
β-talasemia	β-globina	Lentivirus	Transfusión de paciente con células de médula ósea transfectadas *ex vivo*	Cavezzana-Calvo et al., 2010
Leucodistrofia metacromática	Arilsulfatasa	Lentivirus	Transfección *ex vivo* de células madre hematopoyéticas y transfusión al paciente	Biffi et al., 2013
Síndrome de Wiskott-Aldrich	Proteína WAS	Lentivirus	Transfección *ex vivo* de células madre hematopoyéticas y transfusión al paciente	Aiuti et al., 2013

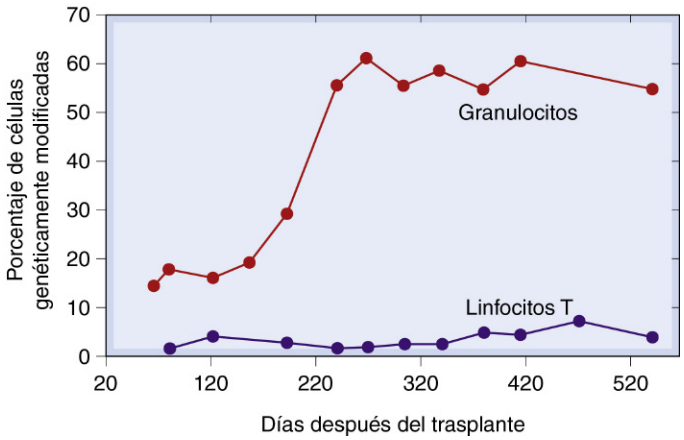


Fig. 59.3 Corrección de un defecto heredado mediante terapia génica. En este ensayo clínico, dos pacientes con enfermedad granulomatosa crónica ligada al cromosoma X fueron transfundidos con células de sangre periférica tratadas con GM-CSF que habían sido genéticamente modificadas con un vector vírico portador del gen *gp91^{phox}* intacto («protocolo *in vitro*»; v. texto). En la gráfica se observa que el número de leucocitos de sangre periférica genéticamente modificados se mantuvo elevado durante bastante más de 1 año, y esto fue acompañado de niveles adecuados de producción de superóxido en estas células, lo que suponía una «curación» clínica. *(Datos reproducidos a partir de Ott et al., 2006.)*

maniobras invasivas que ofrecen la oportunidad de administrar una terapia génica *ex vivo* (p. ej., sobre un vaso sanguíneo que se ha extraído con la intención de reimplantarlo posteriormente como autoinjerto) o localmente *in vivo* (p. ej., mediante la inyección directa a través de un catéter en el interior de una arteria coronaria o femoral enferma; v. tabla 59.4). La naturaleza de muchos trastornos vasculares, como la reestenosis tras una angioplastia (dilatación de una arteria estenosada utilizando un dispositivo que contiene un globo y que se infla a través de un catéter), es tal que es posible que una expresión génica transitoria sea una forma de tratamiento suficiente. La extensión de la permeabilidad del injerto venoso mediante terapia génica ha sido revisada por Chandiwal et al. (2005). Se trata de un área prometedora; para más detalles sobre terapia génica con angiogénicos, véase Hammond y McKirnan (2001) y para la enfermedad vascular periférica, Ghosh et al. (2008).

ABORDAJES CON OLIGONUCLEÓTIDOS

Hasta el momento, se ha considerado principalmente la adición de genes completos, aunque existen otras estrategias terapéuticas relacionadas, basadas en ácidos nucleicos. Otro abordaje es la utilización de *oligonucleótidos antisentido*. Consiste en la utilización de secuencias cortas de oligonucleótidos (15-25 mer) que son complementarias de una parte de un gen o de un producto génico que se desea inhibir. Estos fragmentos de material genético pueden diseñarse para inhibir la expresión de un gen perjudicial, por medio de la formación de una triple hélice con un componente regulador del ADN cromosómico, o bien formando un complejo con una región del ARN mensajero (ARNm). A pesar de su tamaño molecular y su carga, los oligonucleótidos pueden cruzar las membranas plasmática y nuclear por endocitosis o difusión directa. Sin embargo, existen abundantes enzimas capaces de escindir el ADN extraño en el plasma y el citoplasma celular, por lo que se han desarrollado los análogos *metilfosfonato* y *fosfotioato* resistentes a enzimas. Estos oligómeros necesitan tener una longitud de al menos 15 bases, lo que les confiere por un lado especificidad y, por otro, una elevada afinidad.

Tras su administración parenteral, dichos oligómeros se distribuyen ampliamente (aunque no pasan al SNC) y actúan en parte por interferencia con la transcripción del ARNm y

en parte estimulando su degradación por la ribonucleasa H, que escinde el ARNm unido. El mipomersén, un análogo fosfotioato que inhibe la expresión de la apolipoproteína B, fue desarrollado para tratar una forma infrecuente de hipercolesterolemia y es el primer fármaco antisentido autorizado en EE. UU. (en 2013). Este enfoque está siendo investigado en varios ensayos clínicos en pacientes con enfermedades víricas (como la infección por el VIH) y neoplásicas (como la utilización del tratamiento con antisentido *Bcl-2*, administrado por vía subcutánea, en pacientes con linfoma no hodgkiniano).

Un abordaje relacionado (v. Castanatto y Rossi, 2009) que aporta un silenciamiento génico más eficaz que los antinucleótidos antisentido es el uso del *ARN de interferencia corto* (ARNsi),[7] en el que fragmentos cortos de ARN bicatenario reclutan un complejo enzimático, conocido como *RISC*, que degrada selectivamente el ARNm correspondiente producido por la célula, bloqueando su expresión. Actualmente, se hallan en curso ensayos clínicos sobre la terapéutica con ARNsi.

[7]Descubierto cuando investigadores de plantas hallaron, para su sorpresa, que la introducción del ARN que codificaba la enzima productora del color en las petunias hacía que las flores fueran menos coloridas en lugar de más. Posteriormente el ARNsi se manifestó como la base de un importante mecanismo fisiológico para el control de la expresión de genes, descubrimiento por el que Mello y Fire recibieron el Premio Nobel de 2006.

BIBLIOGRAFÍA Y LECTURAS RECOMENDADAS

Revisiones generales sobre biofármacos, terapia génica y su utilidad

Scientific American published an issue devoted to gene therapy in June 1997, which is an excellent introduction, including articles by T. Friedmann (*'Overcoming the obstacles to gene therapy'), P.L. Felgner (on non-viral strategies for gene therapy), R.M. Blaese (on gene therapy for cancer) and D. Y. Ho and R. M. Sapolsky.(on gene therapy for the nervous system*)

Brink, M.F., Bishop, M.D., Pieper, F.R., 2000. Developing efficient strategies for the generation of transgenic cattle which produce biopharmaceuticals in milk. Theriogenology 53, 139-148. (*A bit specialised, as it focuses mainly on the husbandry of transgenic cattle, but interesting nonetheless*)

Castanatto, D., Rossi, J.J., 2009. The promises and pitfalls of RNA-interference-based therapeutics. Nature 457, 426-433. (*Useful review of the mechanism, current status and potential applications of RNAi as a means of controlling gene expression*)

Guttmacher, A.E., Collins, F.S., 2002. Genomic medicine: a primer. N. Engl. J. Med. 347, 1512-1520. (*First in a series on genomic medicine*)

Kwon, K.C., Verma, D., Singh, N.D., Herzog, R., Daniell, H., 2013. Oral delivery of human biopharmaceuticals, autoantigens and vaccine antigens bioencapsulated in plant cells. Adv. Drug Deliv. Rev. 65, 782-799. (*The title is self-explanatory*)

Liu, M.A., 2011. DNA vaccines: an historical perspective and view to the future. Immunol. Rev. 239, 62-84.

Melnik, S., Stoger, E., 2013. Green factories for biopharmaceuticals. Curr. Med. Chem. 20, 1038-1046. (*Another paper on the use of plants to produce biologics*)

Verma, I.M., Somia, N., 1997. Gene therapy – promises, problems and prospects. Nature 389, 239-242. (*The authors, from the Salk Institute, describe the principle of getting corrective genetic material into cells to alleviate disease, the practical obstacles to this and the hopes that better delivery systems will overcome them*)

Walsh, G., 2004. Second-generation biopharmaceuticals. Eur. J. Pharm. Biopharm. 58, 185-196. (*Excellent overview of therapeutic proteins and antibodies; some good tables and figures*)

Wirth, T., Parker, N., Yla-Herttuala, S., 2013. History of gene therapy. Gene 525, 162-169. (*An excellent review of the area from its very beginnings. Highly recommended*)

Problemas

Check, E., 2002. A tragic setback. Nature 420, 116-118. (*News feature describing efforts to explain the mechanism underlying a leukaemia-like illness in a child previously cured of SCID by gene therapy*)

Marshall, E., 1999. Gene therapy death prompts review of adenovirus vector. Science 286, 2244-2245. (*'Deals with the tragic Gelsinger affair'*)

Muller, P.Y., Brennan, F.R., 2009. Safety assessment and dose selection for first-in-human clinical trials with immunomodulatory monoclonal antibodies. Clin. Pharmacol. Ther. 85, 247-258. (*A sober and, at times, very technical assessment of the safety procedures required for the 'first-in-man' testing of therapeutic monoclonals. Written in the wake of the TGN 1412 affair*)

Stobbart, L., Murtagh, M.J., Rapley, T., et al., 2007. We saw human guinea pigs explode. BMJ 334, 566-567. (*Analysis of the press coverage of the above clinical trial*)

Woods, N.B., Bottero, V., Schmidt, M., von Kalle, C., Verma, I.M., 2006. Gene therapy: therapeutic gene causing lymphoma. Nature 440, 1123.

Aplicaciones terapéuticas

Aiuti, A., Biasco, L., Scaramuzza, S., et al., 2013. Lentiviral hematopoietic stem cell gene therapy in patients with Wiskott–Aldrich syndrome. Science 341 (6148), 1233151, PubMed PMID: 23845947. (*See Table 59.4*)

Barar, J., Omidi, Y., 2012. Translational approaches towards cancer gene therapy: hurdles and hopes. BioImpacts 2, 127-143.

Biffi, A., Montini, E., Lorioli, L., et al., 2013. Lentiviral hematopoietic stem cell gene therapy benefits metachromatic leukodystrophy. Science 341 (6148), 1233158. PubMed PMID: 23845948. (*See Table 59.4*)

Bradshaw, A.C., Baker, A.H., 2013. Gene therapy for cardiovascular disease: perspectives and potential. Vasc. Pharm. 58, 174-181.

Cavazzana-Calvo, M., Payen, E., Negre, O., et al., 2010. Transfusion independence and HMGA2 activation after gene therapy of human beta-thalassaemia. Nature 467, 318-322. (*See Table 59.4*)

Chandiwal, A., Balasubramanian, V., Baldwin, Z.K., Conte, M.S., Schwartz, L.B., 2005. Gene therapy for the extension of vein graft patency: a review. Vasc. Endovasc. Surg. 39, 1-14.

Chung, J., DiGiusto, D.L., Rossi, J.J., 2013. Combinatorial RNA-based gene therapy for the treatment of HIV/AIDS. Expert Opin. Biol. Ther. 13 (3), 437-445. (*Review on prophylactic gene therapy approaches for HIV*)

Ghosh, R., Walsh, S.R., Tang, T.Y., Noorani, A., Hayes, P.D., 2008. Gene therapy as a novel therapeutic option in the treatment of peripheral vascular disease: systematic review and meta-analysis. Int. J. Clin. Pract. 62, 1383-1390.

Hacein-Bey-Abina, S., Hauer, J., Lim, A., et al., 2010. Efficacy of gene therapy for X-linked severe combined immunodeficiency. N. Engl. J. Med. 363, 355-364. (*See Table 59.4*)

Hammond, H.K., McKirnan, M.D., 2001. Angiogenic gene therapy for heart disease: a review of animal studies and clinical trials. Cardiovasc. Res. 49, 561-567. (*Comprehensive review spanning animal and human trials of gene therapy for myocardial ischaemia*)

Jessup, M., Greenberg, B., Mancini, D., et al., 2011. Calcium upregulation by percutaneous administration of gene therapy in cardiac disease (CUPID): a phase 2 trial of intracoronary gene therapy of sarcoplasmic reticulum Ca^{2+}-ATPase in patients with advanced heart failure. Circulation 124, 304-313. (*See Table 59.4*)

Maguire, A.M., High, K.A., Auricchio, A., et al., 2009. Age-dependent effects of RPE65 gene therapy for Leber's congenital amaurosis: a phase 1 dose-escalation trial. Lancet 374, 1597-1605. (*Clinical trial of gene therapy to correct a cause of congenital blindness. See Table 59.4*)

Nathwani, A.C., Davidoff, A.M., Linch, D.C., 2005. A review of gene therapy for haematological disorders. Br. J. Haematol. 128, 3-17. (*The title is self-explanantory; easy to read and comprehensive in scope*)

Ott, M.G., Schmidt, M., Schwarzwaelder, K., et al., 2006. Correction of X-linked chronic granulomatous disease by gene therapy, augmented by insertional activation of MDS1-EVI1. PRDM16 or SETBP1. Nat. Med. 12, 401-409. (*Clinical trial of gene therapy to correct hereditary neutrophil dysfunction*)

Prickett, M., Jain, M., 2013. Gene therapy in cystic fibrosis. Transl. Res. 161, 255-264. (*Cystic fibrosis was one of the first monogenic disorders identified as a candidate for gene therapy. This review explains how and why things haven't quite worked out the way it was hoped*)

Wolf, J.K., Jenkins, A.D., 2002. Gene therapy for ovarian cancer (review). Int. J. Oncol. 21, 461-468. (*Excellent review and broad introduction to gene therapy in general*)

Recursos útiles en Internet

<www.genetherapynet.com> (*Gene Therapy Net – a fantastic resource for both patients and professionals. It is a veritable clearing house for information and up-to-date news on all aspects of gene therapy. It even advertises for volunteers and has a 'jobs' section, in case you are tempted! Has links to other related sites*)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

60 Descubrimiento y desarrollo de fármacos

RESUMEN

Con el desarrollo de la industria farmacéutica a finales del siglo XIX, el descubrimiento de fármacos se convirtió en un proceso sumamente orientado y gestionado. El descubrimiento de nuevos fármacos dejó de ser el terreno de médicos ingeniosos para pasar al terreno de científicos contratados para este propósito. La mayor parte de la terapéutica y la farmacología modernas se basa en fármacos procedentes de los laboratorios de las compañías farmacéuticas, sin los cuales la práctica de la terapéutica y la ciencia de la farmacología no serían más que un pequeño fragmento de lo que han llegado a ser en la actualidad.

En este capítulo se describen de forma esquemática los principales estadios en el proceso, que corresponden a: 1) la fase de descubrimiento, es decir, la identificación de una nueva entidad química con posible utilidad terapéutica, y 2) la fase de desarrollo, durante la cual se analizan la seguridad y eficacia del compuesto en una o más indicaciones clínicas, así como cuáles son las formulaciones y dosificaciones adecuadas en cada indicación. El objetivo es conseguir la autorización por una o más autoridades reguladoras para poder comercializar de forma legal el fármaco para su aplicación en seres humanos.

Nuestra descripción tiene que ser breve y superficial por necesidad, pero se pueden encontrar más detalles en otros lugares (Hill y Rang, 2013).

ESTADIOS DE UN PROYECTO

La figura 60.1 muestra, de manera idealizada, las fases de un proyecto «típico», destinado a producir un fármaco comercializable que cubra una necesidad clínica específica (p. ej., retrasar la progresión de la enfermedad de Parkinson o de la insuficiencia cardíaca, o para tratar infecciones resistentes a fármacos).

En general, el proceso puede dividirse en tres fases principales:

1. *Descubrimiento del fármaco,* o fase en la que se eligen las moléculas candidatas en función de sus propiedades farmacológicas.
2. *Desarrollo preclínico,* o fase en la que se realiza un amplio abanico de estudios en seres no humanos (p. ej., pruebas de toxicidad, análisis farmacocinético, formulación, etc.).
3. *Desarrollo clínico,* o fase en la que se prueba la eficacia, los efectos secundarios y los peligros potenciales que el fármaco seleccionado provoca en voluntarios sanos y en pacientes.

Estas fases no tienen por qué desarrollarse de una forma estrictamente sucesiva, como se indica en la figura 60.1, sino que generalmente se superponen.

FASE DE DESCUBRIMIENTO DEL FÁRMACO

Dado el objetivo de planificar un proyecto para descubrir un nuevo fármaco para tratar, por ejemplo, la enfermedad de Parkinson, ¿por dónde se comienza? Aceptando que no estamos intentando desarrollar simplemente una versión ligeramente mejorada de un fármaco ya en uso,[1] sino que buscamos un fármaco totalmente nuevo, en primer lugar es necesario elegir una nueva diana molecular.

SELECCIÓN DE LA DIANA MOLECULAR

Como se comentó en el capítulo 2, salvo pocas excepciones, actualmente las dianas farmacológicas son proteínas funcionales (p. ej., receptores, enzimas, proteínas transportadoras). Aunque en el pasado los programas de descubrimiento de fármacos con frecuencia se han basado (con éxito) en la determinación de una respuesta compleja *in vivo,* como la prevención de crisis epilépticas inducidas experimentalmente, disminución de la glucemia o supresión de la respuesta inflamatoria, sin necesidad de la identificación previa de una diana molecular, en la actualidad es poco frecuente, por lo que el primer paso consiste en la identificación de la diana. Esta diana con frecuencia se determina a partir de un razonamiento biológico. Se sabía, por ejemplo, que cuando se inhibe la enzima de conversión de angiotensina, disminuye la presión arterial debido a la supresión de la formación de angiotensina II, por lo que tenía sentido buscar antagonistas del receptor vascular de la angiotensina II; de ahí proviene la eficaz familia de antihipertensivos denominados «sartanes» (capítulo 22). Del mismo modo, saber que el cáncer de mama suele ser sensible a los estrógenos permitió desarrollar inhibidores de la aromatasa, como el **anastrozol,** que evita la síntesis de estrógenos. Los fármacos utilizados en 2005 cubrieron 266 dianas farmacológicas humanas distintas (v. Overington et al., 2006), pero todavía existen muchas proteínas que se consideran implicadas en las enfermedades y para las cuales no hay un fármaco conocido; muchas de ellas son el posible punto de partida para descubrir nuevos fármacos. Se estima que todavía quedan por explotar terapéuticamente entre unos pocos cientos y varios miles de posibles dianas farmacológicas (v. Betz, 2005). La selección de dianas *válidas* o *«sensibles a fármacos»* entre todas ellas es un desafío de primera magnitud.

El conocimiento biológico convencional, basado en un profundo conocimiento de los mecanismos de la enfermedad y de las vías de señalización química, junto con los datos genómicos, es la base sobre la que se eligen los nuevos objetivos farmacológicos. La genómica está desempeñando un papel cada vez más importante en la determinación de nuevas proteínas implicadas en la transmisión de señales químicas y de nuevos genes relacionados con enfermedades. Por limitaciones de espacio no puede ampliarse la discusión sobre esta nueva área de conocimiento. Los lectores interesados pueden consultar revisiones recientes (Lindsay, 2003; Kramer y Cohen, 2004; Semizarov y Blomme, 2008; Hill y Rang, 2013).

En general, resulta evidente que en el futuro inmediato hay un amplio campo para desarrollar nuevas dianas farmacológicas

[1]Muchos fármacos comercializados con éxito han surgido precisamente de estos proyectos de imitación; como ejemplo, cabe citar diversos fármacos β-bloqueantes, desarrollados tras la estela del propranolol, o la reciente oleada de «triptanes», introducidos tras el sumatriptán, utilizados en el tratamiento de la migraña. Para el éxito clínico y comercial de un fármaco con frecuencia han sido suficientes pequeñas mejoras (p. ej., en la farmacocinética o los efectos secundarios) asociadas a una campaña de comercialización agresiva; sin embargo, los obstáculos para el registro son cada vez mayores, por lo que, en la actualidad, el mayor interés se ha desplazado hacia el desarrollo de fármacos novedosos (los primeros de su clase) dirigidos a nuevas dianas farmacológicas.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

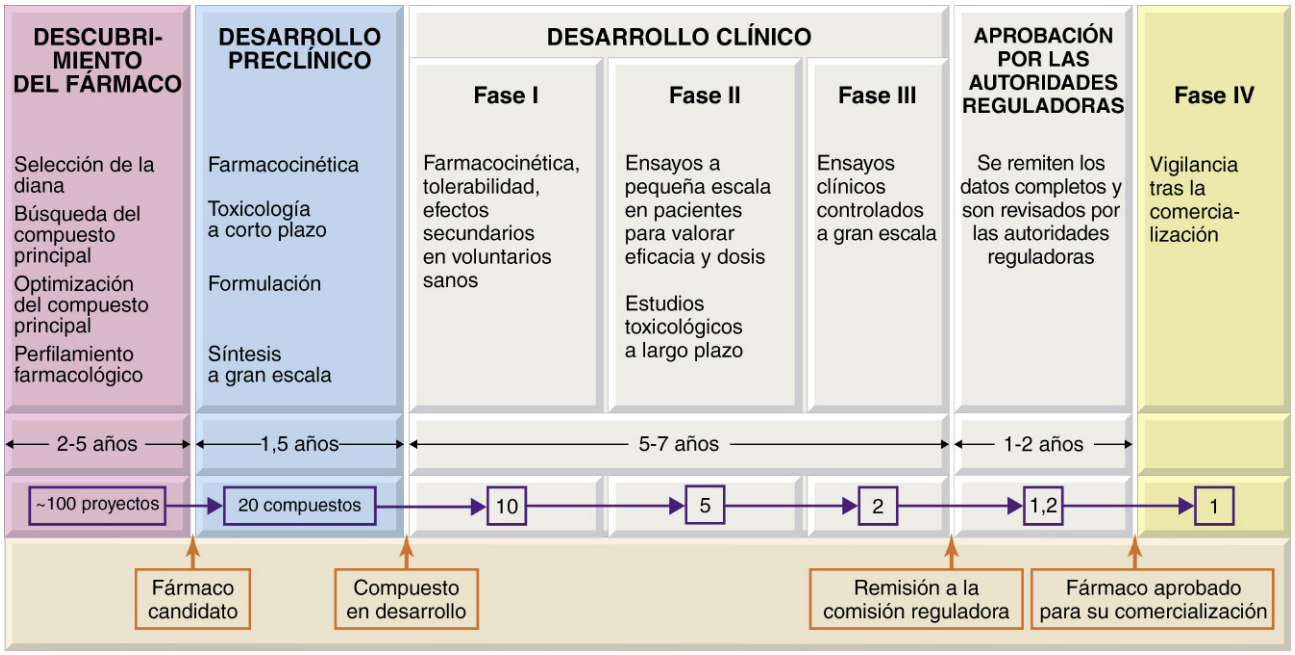


Fig. 60.1 Fases de desarrollo de un nuevo fármaco «típico», es decir, un compuesto sintético desarrollado para uso sistémico. Solo se muestran las principales actividades emprendidas en cada fase, aunque varían mucho los detalles en función del tipo de fármaco que se está desarrollando.

para la innovación terapéutica. Los límites de la innovación no los marcan la biología ni la farmacología, sino elementos como la aparición de efectos adversos inesperados durante la realización de las pruebas clínicas, y el coste y complejidad del descubrimiento y el desarrollo del fármaco, en correlación con la economía sanitaria y las crecientes barreras impuestas por los organismos reguladores.

BÚSQUEDA DEL COMPUESTO PRINCIPAL

Una vez se ha decidido la diana molecular y se ha valorado la viabilidad del proyecto, el siguiente paso es encontrar los *compuestos principales*. El abordaje habitual consiste en clonar la proteína diana (normalmente la forma humana, dado que la variabilidad que existe en su secuencia entre las distintas especies se asocia con frecuencia a diferencias farmacológicas, siendo fundamental optimizar su actividad en seres humanos). Se debe desarrollar, entonces, un sistema de evaluación que permita medir la actividad funcional de la proteína diana. Esto se puede hacer mediante un análisis enzimático, un análisis de unión en membranas o un análisis de respuesta celular. Este proceso debe ser diseñado para trabajar de forma automática y, a ser posible, mediante un lector óptico (p. ej., fluorescencia o absorbancia óptica) y en un formato de placa multipocillo miniaturizada, por motivos económicos y de velocidad. En la actualidad, las instalaciones de análisis controlados por robots, capaces de probar decenas de miles de compuestos al día en varios ensayos paralelos, se utilizan con frecuencia en la industria farmacéutica y se han convertido en el punto de partida habitual de la mayoría de los proyectos de descubrimiento de fármacos. Para obtener información detallada sobre el cribado químico de alto rendimiento, véase Hüser (2006).

Para mantener activos estos «monstruos hambrientos» se requieren enormes archivos de compuestos químicos. Las grandes compañías, por lo general, mantienen una colección creciente, de un millón o más, de compuestos sintéticos que serán analizados siempre que se inicie un nuevo ensayo. Mientras que en el pasado los compuestos solían ser sintetizados y purificados uno a uno, dedicándose a menudo 1 semana a cada uno de ellos, actualmente se tiende a utilizar la química combinatoria, que permite la fabricación simultánea de grandes familias de compuestos relacionados. Con el acoplamiento de esta química de alta velocidad a los sistemas de análisis de alto rendimiento, en la mayoría de los casos se ha reducido a unos meses el tiempo de la fase inicial del proyecto, que antes duraba varios años. Es creciente el uso de la cristalografía de rayos X y de otras técnicas para definir la estructura tridimensional de la proteína diana, y el de modelos moleculares informáticos para generar posibles estructuras a partir de las características de los compuestos sometidos a examen. De este modo, la detección es a menudo satisfactoria a la hora de encontrar un compuesto principal que tenga la actividad farmacológica apropiada y que resulte idóneo para una ulterior modificación química.

Los «aciertos» obtenidos en el primer turno de valoración muchas veces resultan ser moléculas con características indeseables para un fármaco, como un peso molecular demasiado alto, polaridad excesiva o presencia de grupos químicos con toxicidad conocida. Para descartar este tipo de sustancias, se suele aplicar una «predetección selectiva», mediante técnicas de computación, de las bibliotecas de compuestos.

Los resultados identificados en la valoración primaria se utilizan como base para la preparación de grupos de homólogos mediante bioquímica combinatoria, de forma que se puedan establecer las características estructurales fundamentales para unirse de forma selectiva a una diana. Se suelen necesitar varios de estos ciclos de repetición de síntesis y detección para identificar uno o más compuestos principales de cara al siguiente estadio.

Productos naturales como compuestos principales

Históricamente, los productos naturales, derivados fundamentalmente de plantas y hongos, han demostrado ser una fuente fructífera de nuevos agentes terapéuticos, especialmente en el campo de los fármacos antiinfecciosos, antineoplásicos e inmunodepresores. Ejemplos muy familiares son la **penicilina**, la **estreptomicina** y muchos otros antibióticos, los alcaloides de la vinca, el **paclitaxel,** la **ciclosporina** y el **sirolimús (rapamicina).** Presumiblemente, estas sustancias desempeñan una función protectora en la naturaleza, siendo el fruto de una evolución que ha dado lugar a moléculas capaces de actuar con gran precisión sobre dianas vulnerables en enemigos o competidores de un organismo. Apenas se ha comenzado a arañar la superficie de esta reserva natural de compuestos y muchas compañías se

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

dedican activamente a generar y probar colecciones de productos naturales con el objetivo de hallar estos compuestos principales. Los hongos y otros microorganismos son especialmente adecuados para este propósito, ya que son ubicuos, se encuentran muy diversificados y resultan fáciles de obtener y cultivar en el laboratorio. Los compuestos derivados de plantas, animales u organismos marinos resultan mucho más complicados de producir comercialmente. La principal desventaja de los productos naturales es que con frecuencia son moléculas complejas que son difíciles de sintetizar o de modificar mediante síntesis química convencional; en consecuencia, la optimización de los compuestos resulta difícil y la producción comercial muy cara.

OPTIMIZACIÓN DEL COMPUESTO PRINCIPAL

Los compuestos principales encontrados mediante detección aleatoria constituyen la base del siguiente estadio, la optimización del compuesto principal, cuyo objetivo (habitualmente) es aumentar la potencia del compuesto sobre su diana y optimizarlo con respecto a sus otras características, como la selectividad y las propiedades farmacocinéticas. En esta fase, las pruebas aplicadas incluyen un amplio abanico de ensayos con diferentes sistemas de prueba, entre los que se incluyen estudios para medir la actividad y la evolución temporal del compuesto *in vivo* (en modelos animales que simulen las condiciones clínicas, siempre que sea posible; v. capítulo 7), comprobar la aparición de efectos secundarios en animales, valorar el riesgo de genotoxicidad y, frecuentemente, valorar su absorción por vía oral. El objetivo de la fase de optimización de los compuestos principales consiste en identificar uno o más *fármacos candidatos* adecuados para un desarrollo posterior.

Como se muestra en la figura 60.1, aproximadamente solo uno de cada cinco proyectos tiene éxito en cuanto a la obtención de un fármaco candidato, pudiendo extenderse el proceso más de 5 años. El problema más habitual es que la optimización del compuesto resulta imposible: a pesar de arduos e ingeniosos procesos químicos, el compuesto principal, al igual que los adolescentes rebeldes, se niega a prescindir de sus «malos hábitos». En otros casos, el compuesto, aunque produce el efecto deseado sobre las moléculas diana y no presenta otros defectos evidentes, es incapaz de conseguir los efectos esperados en los modelos animales de enfermedad, lo que implica que probablemente la diana no es la idónea. La minoría de compuestos que reúnen las características adecuadas continúa hasta la fase siguiente, el desarrollo preclínico.

DESARROLLO PRECLÍNICO

El objetivo del desarrollo preclínico es satisfacer todos los requisitos que se deben cumplir antes de que un nuevo compuesto se considere listo para ser probado por primera vez en seres humanos. Estos requisitos pertenecen a cuatro categorías:

1. Pruebas farmacológicas, para comprobar que el fármaco no produce ningún efecto agudo potencialmente peligroso o grave evidente, como broncoconstricción, arritmias cardíacas, modificaciones de la presión arterial, ataxia, etc. Esto se denomina *farmacología de seguridad.*
2. Pruebas toxicológicas preliminares, para eliminar la genotoxicidad y determinar la dosis máxima no tóxica del fármaco (se suele administrar diariamente durante 28 días y se comprueba en dos especies diferentes). Además de comprobar de forma regular la posible pérdida de peso o cualquier otro cambio grosero, los animales de experimentación tratados de esta forma se examinan de forma minuciosa, tras su sacrificio al final del experimento, en busca de datos histológicos o bioquímicos de lesión tisular (v. también capítulo 57).
3. Pruebas farmacocinéticas, como estudios sobre su absorción, distribución, metabolismo y eliminación (estudios ADME) en especies de animales de laboratorio usadas en pruebas toxicológicas y para vincular los efectos farmacológicos y toxicológicos a la concentración plasmática y la exposición al fármaco.
4. Desarrollo químico y farmacéutico, para valorar la viabilidad de la purificación y la síntesis a gran escala, la estabilidad del compuesto en diversas condiciones y el desarrollo de una formulación adecuada para los ensayos clínicos.

Gran parte del trabajo de desarrollo preclínico, especialmente el relacionado con las cuestiones de seguridad, se realiza bajo un código de comportamiento formal, conocido como código de *Buenas Prácticas de Laboratorio* (BPL), que incluye aspectos tales como los procedimientos de mantenimiento de registros, análisis de datos, calibración de instrumentos y formación del personal. El objetivo del BPL es eliminar, en lo posible, los errores humanos y asegurar la exactitud de los datos remitidos a las autoridades administrativas. Los laboratorios son periódicamente evaluados para comprobar el cumplimiento de los estándares de BPL. La estricta disciplina impuesta por este código dificulta el enfoque creativo necesario en los estadios más precoces del descubrimiento de fármacos, por lo que los estándares de BPL normalmente no se adoptan hasta que los proyectos han sobrepasado la fase de descubrimiento.

Aproximadamente la mitad de los compuestos considerados candidatos fracasan durante la fase de desarrollo preclínico; en el resto se confecciona un informe detallado (el «manual del investigador») para su remisión, junto con los protocolos de estudio específicos, a las autoridades reguladoras, como la European Medicines Agency o la Food and Drug Administration en EE. UU., cuya autorización es necesaria para proceder a los estudios en seres humanos. Esta autorización no se otorga a la ligera, de manera que las autoridades reguladoras pueden llegar a denegar la autorización o solicitar nuevas investigaciones antes de otorgar la aprobación correspondiente.

El trabajo de desarrollo no clínico continúa durante el período de ensayos clínicos, durante el cual se tienen que generar muchos más datos, particularmente en relación con la toxicidad a largo plazo y reproductiva en animales. El fracaso de un compuesto en esta fase supone grandes pérdidas económicas, por lo que se realizan notables esfuerzos para descartar posibles compuestos tóxicos mucho antes usando métodos *in vitro,* e incluso computacionales, durante el proceso de descubrimiento de los fármacos.

DESARROLLO CLÍNICO

El proceso de desarrollo clínico se realiza en cuatro etapas, diferenciadas pero solapadas, de ensayo clínico (v. capítulo 7). Para más detalles, véase Friedman et al. (2010).

- Los *ensayos en fase I* se efectúan en un pequeño grupo de voluntarios (normalmente entre 20 y 80), en general sanos, a veces enfermos, su objetivo es comprobar la existencia de posibles *efectos peligrosos,* por ejemplo, sobre las funciones cardiovascular,[2] respiratoria, hepática o renal; *tolerabilidad* (¿produce el fármaco algún síntoma desagradable, como cefaleas, náuseas o somnolencia?), y *propiedades farmacocinéticas* (¿se absorbe bien el fármaco?, ¿se ve afectada la absorción por el alimento?, ¿cuál es la evolución temporal de la concentración plasmática?, ¿existen datos de acumulación del fármaco o de una cinética no lineal?). Los estudios en fase I también pueden valorar los efectos farmacodinámicos en voluntarios (p. ej., ¿bloquea un nuevo compuesto analgésico el dolor inducido de forma experimental en seres humanos?, ¿cómo varía el efecto con la dosis?).

[2]La prolongación de QT, signo de arritmias cardíacas potencialmente peligrosas (v. capítulo 21), es causa frecuente del fracaso del desarrollo inicial de fármacos, y los organismos reguladores exigen estudios extensos –y costosos– para evaluar este riesgo.

- Los *estudios en fase II* se efectúan en grupos de pacientes (normalmente entre 100 y 300) y están diseñados para valorar el efecto farmacodinámico y, si este se confirma, para determinar la dosis que se debe emplear en los estudios en fase III definitivos. Con frecuencia, estos estudios engloban diferentes trastornos clínicos (p. ej., depresión, estado de ansiedad, fobias, etc.) para identificar las posibles indicaciones terapéuticas del nuevo compuesto y las dosis requeridas. En el estudio de nuevas dianas terapéuticas, no es hasta que se ha completado esta fase II del ensayo cuando el equipo puede valorar si la hipótesis inicial es correcta o no, y la ausencia de la eficacia prevista es causa frecuente de la interrupción del estudio.
- Los *estudios en fase III* suelen ser ensayos aleatorizados y con doble ciego, generalmente realizados en forma de ensayos multicéntricos en miles de pacientes, con el objetivo de comparar el nuevo fármaco con las alternativas habitualmente utilizadas. Estos ensayos son muy costosos y difíciles de organizar y a menudo tardan años en completarse, especialmente si el tratamiento está diseñado para retrasar la progresión de una enfermedad crónica. No es infrecuente que un fármaco que parece relativamente eficaz en un grupo reducido de pacientes durante la fase II, tenga unos efectos mucho menos impresionantes bajo las condiciones más rigurosas de los ensayos en fase III.

  ▼La realización de ensayos ha de ajustarse a un elaborado protocolo conocido como Buenas Prácticas Clínicas, que precisa todos los detalles sobre el grupo de pacientes, los métodos de obtención de datos, el registro de la información y los procedimientos de análisis estadístico y documentación.[3]

  Se requiere, cada vez en mayor medida, que los estudios en fase III incorporen un *análisis farmacoeconómico* (v. capítulo 1), de modo que no solamente se evalúen los beneficios clínicos de los nuevos tratamientos, sino también los económicos.

  Al final de la fase III, el fármaco es remitido a las principales autoridades reguladoras para obtener el permiso de comercialización. El *dossier* requerido consiste en una recopilación masiva y detallada de todos los datos preclínicos y clínicos obtenidos. La valoración por las autoridades reguladoras normalmente tarda 1 año o más, con retrasos adicionales frecuentes cuando se necesitan datos complementarios o cuando es necesario aclarar diversos aspectos de la documentación. Cerca de dos tercios de las solicitudes son aprobadas para su comercialización. En conjunto, solo un 11,5% de los compuestos que entran en la fase I de los ensayos son finalmente aprobados (v. Munos, 2009). El incremento de este porcentaje a través de una mejor selección de compuestos en la etapa de estudios de laboratorio es uno de los principales retos a los que se enfrenta la industria farmacéutica.
- Los *estudios en fase IV* comprenden la vigilancia poscomercialización obligatoria, diseñada para detectar cualquier efecto adverso poco frecuente o a largo plazo derivado de la utilización del fármaco en el contexto clínico en muchos miles de pacientes. Tales circunstancias pueden implicar la limitación de la utilización del fármaco en determinados grupos específicos de pacientes o incluso la retirada del mismo.[4]

BIOFARMACOLOGÍA

«Biofármaco» es el término utilizado para describir los agentes terapéuticos producidos mediante biotecnología, en lugar de por síntesis química convencional y se analizan en el capítulo 59. Estos productos suponen cada vez un mayor porcentaje de los agentes terapéuticos nuevos que se registran cada año, suponiendo en este momento aproximadamente un 30%. Los principios que subyacen a su desarrollo y estudio son básicamente los mismos que para los fármacos sintéticos. En la práctica, los biofármacos suelen tener menos problemas de toxicología que los fármacos sintéticos,[5] aunque más dificultades durante la producción, control de calidad, inmunogenicidad y para la administración. Walsh (2003) ha revisado este tema especializado en detalle.

ASPECTOS COMERCIALES

La figura 60.1 muestra el tiempo aproximado para el desarrollo de uno de estos proyectos y la tasa de desgaste (en cada estadio y durante el proceso general), basado en los datos recientes de algunas de las principales compañías farmacéuticas. Los mensajes clave son: 1) que es un negocio de elevado riesgo, en el que solo 1 de cada 50 proyectos alcanza el objetivo de lanzar un nuevo fármaco al mercado; 2) que consume mucho tiempo, cerca de 12 años de media, y 3) que desarrollar un nuevo fármaco cuesta mucho dinero (la asombrosa cantidad de 3.900 millones de dólares en 2008; v. Munos, 2009).[6] Para cualquier proyecto, el coste aumenta rápidamente según avanza el proceso de desarrollo, siendo especialmente caros los ensayos en fase III y los estudios toxicológicos a largo plazo. El factor temporal es crucial, ya que el nuevo fármaco debe ser patentado, generalmente al final de la fase de descubrimiento, comenzando en este momento el período de exclusividad (20 años en la mayor parte de los países) durante los cuales la compañía no tiene competidores en el mercado. Después de 20 años, la patente expira y otras compañías, que no han asumido los costes del desarrollo, tienen libertad para fabricar y vender el fármaco mucho más barato, de forma que los dividendos de la compañía original disminuyen rápidamente. En el intervalo 2010-2015, numerosos fármacos rentables han llegado o están a punto de llegar al final de su período de patente, con la consiguiente problemática añadida para la industria. La reducción del tiempo de desarrollo después de la obtención de la patente es una cuestión fundamental para todas las compañías, aunque hasta el momento continúa obstinadamente fijo alrededor de 10 años, en parte debido a que las autoridades reguladoras solicitan cada vez más datos clínicos antes de otorgar una licencia. En la práctica, solamente un fármaco de cada ocho de los que salen al mercado genera los suficientes ingresos para cubrir el coste de su desarrollo. El éxito para la compañía consiste en que ese fármaco sea un éxito tal que genere beneficios para amortizar el resto.[7]

PERSPECTIVAS FUTURAS

Desde los años noventa, el proceso de descubrimiento de fármacos ha estado inmerso en una revolución metodológica considerable, con el rápido desarrollo de la biología molecular, la genómica y la informática, con la expectativa de que esta situación podría proporcionar grandes dividendos en términos de velocidad, coste y tasas de éxito. La detección de alto rendimiento ha emergido, sin duda, como una poderosa tecnología para la búsqueda del compuesto principal, aunque, en general, los beneficios todavía no son claros: los costes han aumentado de forma constante, la tasa de éxitos no ha aumentado (fig. 60.2) y el tiempo de desarrollo no ha disminuido.

[3]Se deben seguir códigos igual de detallados en las pruebas de laboratorio para determinar la seguridad (*Buenas prácticas de laboratorio*, v. texto) y en su fabricación *(Buenas prácticas de producción)*.
[4]Notables casos recientes son la retirada del rofecoxib (inhibidor de la ciclooxigenasa 2; v. capítulo 26) cuando, en un ensayo en fase III para una nueva indicación, se constató que aumentaba la frecuencia de ataques al corazón, y de la cerivastatina (capítulo 23), un hipocolesterolemiante, cuando se vio que producía lesiones musculares graves en unos pocos pacientes.
[5]La grave toxicidad producida en voluntarios humanos en 2006 en los estudios en fase I del anticuerpo monoclonal TGN 1412 (v. capítulo 59) pusieron de manifiesto que este no era fiable y dieron lugar a un sustancial endurecimiento de los estándares (y a una disminución del ritmo de desarrollo de biofármacos).
[6]Estas estimaciones de gasto han sido muy cuestionadas por algunos críticos (v. Angell, 2004), que consideran que las empresas farmacéuticas exageran mucho sus costes para justificar los elevados precios de los fármacos.
[7]En realidad, las empresas gastan aproximadamente el doble en publicidad y administración que en investigación y desarrollo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

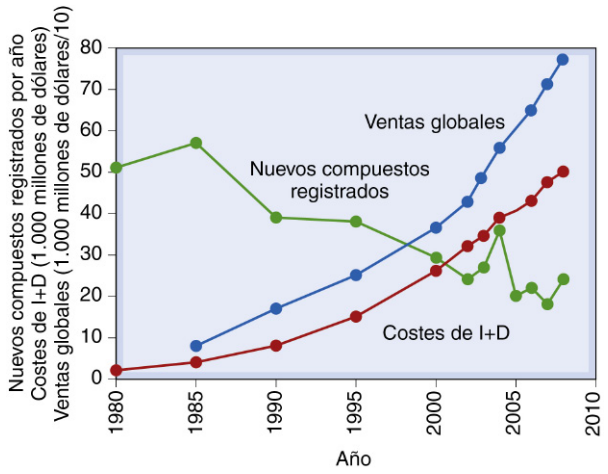


Fig. 60.2 Gastos en investigación y desarrollo (I+D), ventas y nuevos registros de fármacos, 1980-2009. Los registros aluden a nuevas entidades químicas (incluidos los biofármacos, pero excluidas las nuevas formulaciones y las combinaciones de compuestos previamente registrados). La reducción de los registros hasta 2009 ya se ha detenido (32 en 2012). *(Datos de diversas fuentes, incluidos el Centre for Medicines Research, Pharmaceutical Research and Manufacturers Association of America.)*

La figura 60.2 ilustra la continua tendencia a la disminución del número de nuevos fármacos introducidos en los principales mercados mundiales, a pesar del aumento sostenido de los costes y de la mejora de la tecnología. Se ha especulado mucho sobre las causas de este fenómeno, y la más optimista de ellas (v. más adelante) es que se comercializan menos pero mejores fármacos, y que el reciente salto cualitativo de la tecnología aún ha de manifestar su verdadero efecto.

Si los nuevos fármacos que se están desarrollando mejoran la calidad de la atención médica, hay lugar para este optimismo. En años recientes (los años «prerrevolucionarios»), los fármacos sintéticos dirigidos a nuevas dianas (p. ej., inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, estatinas, inhibidores de la cinasa y diversos anticuerpos monoclonales) han constituido importantes aportaciones terapéuticas. La disminución del número anual de registros entre 1980 y 2000 (v. fig. 60.2) se ha estabilizado en la última década, e incluso se aprecian recientes indicios de mejora. La creatividad continúa siendo significativa, a pesar de los crecientes costes y la reducción de los beneficios, problemas que constituyen un reto para la industria farmacéutica.

Las tendencias a las que se debe prestar atención son el creciente arsenal de biofármacos, sobre todo anticuerpos monoclonales como el **trastuzumab** (anticuerpo contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico 2 –HER2–, utilizado en cánceres de mama que sobreexpresan dicho receptor) y el **infliximab** (anticuerpo contra el factor de necrosis tumoral usado para tratar trastornos inflamatorios; capítulo 26); estos son recientes ejemplos exitosos y muchos más están por llegar. Otro cambio posible será el uso de la genotipificación para «individualizar» el tratamiento farmacológico y reducir el riesgo de administrar un compuesto a personas que «no van a responder» (v. capítulo 11, que resume el actual estado de la «medicina personalizada»). Las implicaciones para el descubrimiento de fármacos serán profundas dado que la previsible compartimentación terapéutica de los pacientes reducirá el mercado y esto terminará con la confianza en «reventar el mercado», que se comentó antes. Al mismo tiempo, los ensayos clínicos serán más complejos (y costosos) porque será preciso incluir dentro del diseño a diversos grupos genotípicos. La esperanza radica en mejorar la eficacia terapéutica, no en conseguir desarrollar fármacos de forma más rápida y barata. Sin embargo, existe un acuerdo generalizado sobre el hecho de que las actuales pautas de actuación son comercialmente insostenibles (v. Munos, 2009). Los costes y los requisitos exigidos por los organismos reguladores son cada vez mayores, y el uso previsto de la genómica para definir subgrupos de pacientes en los que sea mayor la probabilidad de respuesta a determinados compuestos terapéuticos (v. capítulo 11) implicará la fragmentación del mercado, a medida que nos vayamos alejando del modelo de «un fármaco adecuado para todos» que, hasta el momento, ha hecho que los laboratorios centren su trabajo en el desarrollo de fármacos de gran difusión y venta. En este nuevo contexto, serán necesarios más productos específicos destinados a grupos más reducidos de pacientes, aunque el desarrollo de cada uno de ellos cueste lo mismo que los de aplicación más general, manteniendo, por otra parte, el mismo riesgo de posible fracaso.

NOTA FINAL

La industria farmacéutica ha cosechado en estos últimos años una notable mala prensa, alguna bien merecida, en relación con el precio de los fármacos y sus beneficios, y también por la falta de publicación de los datos negativos de los ensayos clínicos, por su negativa a implicarse en problemas graves de salud de ámbito global, como la tuberculosis o el paludismo, por las prácticas comerciales agresivas y por otros muchos motivos (v. Angell, 2004; Goldacre, 2012). Sin embargo, se debe recordar que, a pesar de sus errores, esta industria ha sido responsable de gran parte de los avances terapéuticos de las cinco últimas décadas, sin los cuales la asistencia médica no habría progresado en la medida que lo ha hecho.

BIBLIOGRAFÍA Y LECTURAS RECOMENDADAS

Angell, M., 2004. The Truth about the Drug Companies. Random House, New York. (*A powerful broadside directed against the commercial practices of pharmaceutical companies*)

Betz, U.A.K., 2005. How many genomics targets can a portfolio afford? Drug Discov. Today 10, 1057-1063. (*Interesting analysis - despite its odd title - of approaches to target identification in drug discovery programmes*)

Evans, W.E., Relling, M.V., 2004. Moving towards individualised medicine with pharmacogenomics. Nature 429, 464-468. (*Good review article discussing the likely influence of pharmacogenomics on therapeutics*)

Friedman, L.M., Furberg, C.D., DeMets, D.L., 2010. Fundamentals of Clinical Trials. fourth ed. Mosby, St Louis. (*Standard textbook*)

Goldacre, B., 2012. Bad Pharma. Fourth Estate, London. (*An outspoken polemic, flawed in places, that exposes malpractice in the industry*)

Hill, R.G., Rang, H.P. (Eds.), 2013. Drug Discovery and Development. second ed. Elsevier, Amsterdam. (*Short textbook describing the principles and practice of drug discovery and development in the modern era*)

Hüser, J. (Ed.), 2006. High Throughput Screening in Drug Discovery. Vol. 35 of Methods and Principles in Drug Discovery. Wiley-VCH, Weinheim. (*Comprehensive textbook covering all aspects of this technology*)

Kramer, R., Cohen, D., 2004. Functional genomics to new drug targets. Nat. Rev. Drug Discov. 3, 965-972. (*Describes the various approaches for finding new drug targets, starting from genomic data*)

Lindsay, M.A., 2003. Target discovery. Nat. Rev. Drug Discov. 2, 831-836. (*Well-balanced discussion of the application of genomics approaches to discovering new drug targets; more realistic in its stance than many*)

Munos, B., 2009. Lessons from 60 years of pharmaceutical innovation. Nat. Rev. Drug Discov. 8, 959-968. (*Informative summary of the current status of the drug discovery industry, making clear that the modus operandi that has been successful in the past is no longer sustainable*)

Overington, J.P., Al-Lazikani, B., Hopkins, A.L., 2006. How many drug targets are there? Nat. Rev. Drug Discov. 5, 993-996. (*Thoughtful analysis, concluding that we don't know the answer, but there are probably plenty of new targets on which to base future drug discovery*)

Semizarov, D., Blomme, E., 2008. Genomics in Drug Discovery and Development. Wiley, New York.

Walsh, G., 2003. Biopharmaceuticals. second ed. Wiley, Chichester. (*Comprehensive textbook covering all aspects of discovery, development and applications of biopharmaceuticals*)

Apéndice
Algunos fármacos importantes

Los estudiantes pueden sentirse abrumados por el número de fármacos descritos en los tratados de farmacología. Nos gustaría destacar que es más importante comprender los principios generales de la farmacología y conocer la farmacología de las principales clases de fármacos, que intentar memorizar los detalles de cada uno de ellos. Es más fácil captar conocimientos sobre fármacos concretos cuando estos se estudian en el contexto de un tema específico (p. ej., la transmisión noradrenérgica), durante las clases prácticas o (en el caso de fármacos terapéuticos) junto a la cama del paciente. Ofrecemos una lista (www.studentconsult.com) de algunos de los fármacos más importantes. Su objetivo no es constituir un punto de inicio para el aprendizaje de la farmacología y recomendamos que no se intenten memorizar las listas de nombres y propiedades. Los fármacos importantes que enumeramos aquí se seleccionaron subjetivamente; incluyen (pero no se limitan a) los 100 fármacos que probablemente son los más prescritos por los médicos recién licenciados en Reino Unido (Baker et al., 2011), y se clasifican en fármacos de importancia primaria y secundaria. Para los estudiantes de algunas materias y de algunas áreas geográficas tendrá más o menos importancia una u otra clase de fármaco (p. ej., los antihelmínticos son muy importantes para los veterinarios y todos los clínicos de las regiones en las que es frecuente la esquistosomiasis y lo son menos en Reino Unido), por lo que estas categorías constituyen simplemente una guía orientativa. La lista incluye no solo los fármacos que se utilizan en terapéutica, sino también los mediadores/transmisores (med/trans) endógenos y ciertos fármacos empleados como herramientas experimentales útiles, que resultan especialmente importantes para los estudiantes que se encuentran cursando farmacología básica o aplicada como asignatura, y los fármacos (drogas) que se usan con fines recreativos más que terapéuticos. Algunos mediadores endógenos (p. ej., adrenalina) también son importantes fármacos.

El «Tomorrow's Doctors» del General Medical Council (2009) especifica que los estudiantes deberían poder mostrar conocimientos sobre las acciones de los fármacos, la terapéutica y la farmacocinética, los efectos secundarios y las interacciones de los fármacos (incluidos para múltiples tratamientos, enfermedades a largo plazo y medicación no prescrita), y además los efectos sobre la población, como la expansión de la resistencia a los antibióticos. Se debe desarrollar, de forma progresiva, un conocimiento operativo que capacite para el manejo de los fármacos inscritos en la categoría de «importancia primaria», a medida que surgen durante el aprendizaje. En cuanto a los fármacos de la segunda categoría, suele ser suficiente tener un cierto conocimiento acerca de su mecanismo de acción, suplementado, cuando sea apropiado, por el conocimiento de las diferencias existentes entre ellos y los de la categoría primaria.

La elección de fármacos para uso clínico es, inevitablemente, algo arbitraria. Los comités farmacológicos de los hospitales, en los que los farmacéuticos tienen un importante papel, eligen qué productos de cada clase terapéutica se utilizan en el centro. Existe un conflicto entre la elección de diversos fármacos de una misma categoría, para cada uno de los cuales existen datos convincentes de su eficacia en distintas indicaciones, y una selección más restringida, aceptando que es probable que los diferentes miembros de una clase farmacológica sean igual de eficaces. En general, existen notables variaciones locales entre los distintos centros (p. ej., qué inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina o antiinflamatorio no esteroideo está disponible en la farmacia del hospital). Si el estudiante o el profesional sanitario (médico, odontólogo, veterinario o enfermero) tiene un conocimiento firme de los principios generales de la farmacología y las características de las distintas clases de fármacos, será capaz de estudiar y comprender los detalles del fármaco específico empleado localmente (p. ej., cuando cambie a un trabajo en un nuevo hospital) y de utilizarlo de forma sensata. Los fármacos se han agrupado de una forma similar al orden de los capítulos en el texto y pueden aparecer más de una vez en las listas.

BIBLIOGRAFÍA

Baker, E.H., Pryce Roberts, A., Wilde, K., et al., 2011. Development of a core drug list towards improving prescribing education and reducing errors in the UK. Br. J. Clin. Pharmacol. 71, 190-198.

GMC (General Medical Council), 2009. Tomorrow's Doctors: Outcomes and standards for undergraduate medical education. Online: <www.gmc-uk.org/education/undergraduate/tomorrows_doctors_2009.asp> (accessed July 2014).

CLAVE

Nota: La designación no excluye una función terapéutica independiente. Por ejemplo, la nicotina y la cocaína se utilizan terapéuticamente y como drogas de consumo social, y la adrenalina se emplea también en terapéutica y ejerce asimismo función de mediador; por otro lado, algunos fármacos principalmente terapéuticos, como la morfina y otros analgésicos opioides, son utilizados como drogas de abuso por algunas personas.

med/trnsm: mediador/transmisor.
exp.tool: herramienta experimental.
recreat: droga utilizada con fines recreativos.
antag: antagonista.

Este apéndice fue originalmente adaptado del contenido en Dale, M. M., Dickenson, A. H., Haylett, D. G. 1996. Companion to Pharmacology, segunda edición. Churchill Livingstone, Edimburgo, con autorización.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Índice alfabético

Los números de página seguidos de «f» indican figuras, los seguidos de «t» indican tablas y los seguidos de «c» indican cuadros.

A

Abacavir, 647, 651c
  HLAB*5701, 140, 141f
Abatacept, 329, 330t, 710t
ABC, transportadores, 23
Abciximab, 70, 304
Absorción
  distribución, metabolismo y eliminación (ADME), estudios, 720
  fármaco, 108-112, 108f, 112c
    efecto de la variabilidad en la velocidad, 128, 129f
    factores que afectan a la absorción gastrointestinal, 109-110
    interacciones farmacológicas, 113-114
    intestino, 109
    métodos de prolongación, 111
Abstinencia, síndrome, 521, 601
Acamprosato, dependencia del alcohol, 603c, 611c, 614
Acarbosa, 390
Accidente cerebrovascular. *Véase* Lesión cerebral isquémica
Acción
  farmacológica
    aspectos
      celulares, 50-66
      moleculares, 22-49
    dianas, 7c, 22-23
      tipos, 23f
    principios generales, 6-21
  de los fármacos
    sistema nervioso central, 449-453, 453c
    sitios, 153
Aceclofenaco, 318t
Aceites de pescado, 220, 291
Acelastina, 332
Acemetacina, 318t
Acetaldehído, 611
Acetazolamida, 111, 364, 626-627
Acetil-gliceril-éter-fosforilcolina (AGEPC), 220
Acetilación, 139, 222
  del fármaco, deficiencia, 139, 139f
Acetilcisteína, 324, 694-695
Acetilcoenzima A (AcCoA), 161c
Acetilcolina (ACh), 145-147, 145f, 474-476
  acciones
    muscarínicas, 155
    nicotínicas, 155
  antagonistas en la enfermedad de Parkinson, 495
  aspectos funcionales, 476
  efectos sobre la presión arterial, 155, 156f
  enfermedad de Alzheimer, 489
  liberación, 158-160
    inhibidores, 170-171
  receptores, 155-158, 158c, 475-476
    muscarínicos. *Véase* Receptores muscarínicos de acetilcolina (mAChR)
    nicotínicos. *Véase* Receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChR)
  secreción de ácidos gástricos, 369
  síntesis, 158-160
    inhibidores, 170
  SNC, 477c
  vías del SNC, 474-475, 475f
  vómitos, 372
Acetilcolinesterasa (AChE), 151, 159, 171-172, 175c
  enfermedad de Alzheimer, 489
    aplicación clínica de los inhibidores, 490c
Acetiltransferasa, 139
Aciclovir, 620c, 648-649, 650c
  acción/efectos, 114-115, 620
  efectos adversos, 649
Ácido (*S*)-α-amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-propiónico (AMPA), 456f
Ácido(s)
  acetilsalicílico, 302-303, 318t, 322-324, 323c
    absorción, 104
    angina, 254
    asma sensible, 322, 348
    aspectos farmacocinéticos, 323
    efecto(s)
      de la adición de clopidogrel, 304f
      adversos, 323-324, 693
    eficacia, 303f
    farmacocinética, 132
    interacciones farmacológicas, 324
    metabolismo, 119-120
    resistencia, 303
    urgencias alérgicas, 352
    warfarina, 300
  δ-aminolevulínico (ALA), 139
  5-aminosalicílico, 326-327
  araquidónico (AA), 214, 215f-216f, 382, 478, 479f
    metabolismo, 459
    metabolitos, 64
      neuromoduladores, 449-450
  caínico, 484
  clavulánico, 630, 633c
  clorhídrico (HCl), 367, 368f
  7-cloro-quinurénico, 460
  dihidroxifenilacético (DOPAC), 468-469
  3,4-dihidroximandélico (DHMA), 183f
  domoico, 484
  eicosapentaenoico, 214-217
  eicosatrienoico, 214-217
  epoxieicosatetraenoico(s) (EET), 266f, 267
  fólico, 311-312, 313c
    aplicaciones clínicas, 312c
    aspectos farmacocinéticos, 311
    carencia, 311
    efectos adversos, 311
    estructura, 683f
    mecanismo de acción, 311
  folínico, 311, 690
  fórmico, 613
  fosfatídico (AF), 34-35
  fusídico, 626, 637
    acción/efectos, 636c
    resistencia, 624
  glutámico (Glu), 301c
  glutámico descarboxilasa (GAD), 462
  glutámico-γ-carboxilado (Gla), residuos, 301c
  graso(s)
    amida hidrolasa (FAAH), 234
    oxidación, 391
    poliinsaturados (AGPI), 291
  hidroperoxieicosatetraenoico (HPETE), 216f
  5-hidroperoxitetraenoico (5-HPETE), 218-219
  hidroxieicosatetranoico (HETE), 515
  12-*S*-hidroxieicosatetraenoico (12-*S*-HETE), 382
  5-hidroxiindolacético (5-HIAA), 197
  homovainíllico (HVA), 468-469
  mefenámico, 318t
  micofenólico, 329
  micólicos, 638
  nalidíxico, 620, 635
  nicotínico, 291
  nipecótico, 462
  nucleicos
    fármacos, 708
    síntesis, 618-620
      inhibición, 618
  p-aminobenzoico (PABA), 627-629, 664
  p-aminohipúrico (PAH), 122
  piridoxalfosfato-6-azofenil-2´, 4´-disulfónico (PPADS), 210
  quinurénico, 460
  retinoico, receptor, 44t
  tolfenámico, 318t
  tranexámico, 307
    urgencias alérgicas, 352
  tricarboxílico, 616
  úrico, 330
    oxidasa, 331
  ursodesoxicólico, 378
  vainillilmandélico (VMA), 182
  valproico, 527
  yopanoico, 421
Acidosis láctica, 388
Acidotimidina. *Véase* Zidovudina
Acilcoenzima A:colesterol aciltransferasa (ACAT), 286
Acitretina, teratogenicidad, 700
Aclaramiento (CL), 125
  total (CL_{tot}) de un fármaco, 132c
Acné, 337-338
  tratamiento farmacológico, 336t
Acoplamiento receptor-respuesta, bloqueo, 17
Acridinas, 620
Acriflavina, 620
Acrivastina, 332t
Acroleína, 119-120
Acromegalia, 402

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ACTH. *Véase* Hormona adrenocorticótropa (ACTH)
Activador del plasminógeno
  tipo urocinasa, 304
  tisular (tPA), 295-296
Actividad vagal, 253
Acuaporinas, 102
Acúfenos, 693
Adalimumab, 329, 330t, 340, 710t
Addison, enfermedad, 409
Adefovir, 647
Adenilato ciclasa, 31-34, 33f
Adenohipófisis, 402
Adenosina, 258, 476-477
  acción/efectos, 477
  aplicaciones clínicas, 255t
  asma, 209-210
  desaminasa, 207-208
  difosfato. *Véase* Difosfato de adenosina (ADP)
  flujo sanguíneo coronario, 251-252
  mediador, 207-210
  metabolismo, 476-477
  preacondicionamiento isquémico, 250
  receptores. *Véase* Receptores de adenosina
  sistema
    cardiovascular, 209
    nervioso central, 210
  transmisores, 476
  vasodilatación, 273
  vía nociceptiva, 515
ADH. *Véase* Hormona antidiurética (ADH)
«Adicto congelado», síndrome, 492
Administración
  cutánea, 110-111
  de fármacos, sistemas, 114-115
  por inhalación, 111
  oral, 109-110. *véanse también* fármacos específicos
  rectal, 110
  sistemas, 114-115
  sublingual, 110
  vías, 108-112, 108f
    dependencia de fármacos, 600-601. *véanse también* fármacos específicos; vías específicas
ADN
  girasa, inhibición, 620-621, 621f
  plásmido, 713
  polimerasa
    dependiente del ARN vírico, 620
    inhibición, 620, 620f
  replicación, 620f
  secuencia, 137
  transcripción, 137
  virus, 642, 644c
    replicación, 642
ADNc (ácido desoxirribonucleico circular), 714-715
ADP. *Véase* Difosfato de adenosina (ADP)
ADP-ribosa cíclica (ADPRc), 53
Adrafinilo, 591
Adrenalina, 143, 177, 381t
  acción/efectos, 7, 177, 185t, 256
  anestesia local, 533
  aplicaciones clínicas, 255t, 535c
    choque, 281
  hiperglucemia, 191
  hipoglucemia, 380
  parada cardíaca, 253
  retraso de la absorción del fármaco, 111
  urgencias alérgicas, 352
Adrenomedulina, 39, 267
Adrenorreceptores
  agonistas, 184-187, 187c
    acciones, 184-187, 185t, 186f, 188t
    aplicaciones clínicas, 187, 187c
  antagonistas, 187-192
  polimorfismos, 48
    características, 180t
    clasificación, 177-178, 178c
    fármacos que actúan sobre ello, 182-192
α-adrenorreceptores, 145
  agonistas, 182-183
  antagonistas, 182-183, 187-189, 188t, 189c
    acción, 188t
    aplicaciones clínicas, 189, 189c
    efectos adversos, 189
    no selectivos, 187-189
  SNC, 467-468
α_1-adrenorreceptores, 177
  acción/efectos, 179t, 184
  agonistas, 271
  antagonistas
    hipertensión, 277-278, 279t
    hipertrofia prostática benigna, 366
α_2-adrenorreceptores, 177
  acción/efectos, 179t
  antagonistas, 391, 577
  regulación a la baja, 577
  vasodilatación, 274
β-adrenorreceptores, 145
  agonistas, 182-183, 260, 436
    asma, 349
    efectos adversos, 349
    relajantes del miometrio, 436c
    trastornos tiroideos, 423
    uso deportivo, 705t
  antagonistas, 182-183, 188t, 190-192, 191c, 257, 262
    acción, 188t, 190-191, 190f
      antiarrítmica, 256
    aplicaciones clínicas, 191, 191c, 258c
      angina, 262
      ansiedad, 538
      temblor patológico, 187
    efectos adversos, 191-192, 258
    hipertensión, 277, 279t
    infarto de miocardio, 255
    insuficiencia cardíaca, 280
    raza, 134
    taquicardia, 209
    uso deportivo, 707c
β_1-adrenorreceptores
  acción/efectos, 179t
  agonistas, 260
  regulación a la baja, 577
β_2-adrenorreceptores
  acción/efectos, 179t
  agonistas
    aplicación clínica como broncodilatadores, 349c
    potenciación del óxido nítrico, 243
    uso deportivo, 705t
  efecto sobre el corazón, 252
β_3-adrenorreceptores
  acción/efectos, 179t
  gen, obesidad, 398
Adsorbentes, 377-378
Aecuorina, 50
Afinidad, constante, 18
Agar, 376
Agentes de contraste radiológico, 701
Agomelatina, 478, 574t-576t, 584
Agonismo sesgado, 14-15, 15f, 37-39
Agonistas, 8
  completos, 12
  eficacia, 15c
  inversos, 12-14, 14f
  parciales, 8, 12-15, 13f
  relaciones entre dosis, 19
  sesgo, 14, 15f
Agranulocitosis, 422, 567, 701
Agresión, 540-541
Agua corporal, distribución, 112, 112f
  de fármacos, 113
AIF. *Véase* Factor iniciador apoptósico (AIF)
AINE. *Véase* Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)
Akt, 41, 237-239
β-alanina, 465
Albendazol, 672
  acción/efectos, 621
Albinismo, 138
Albúmina, 106-107, 122
Alcalinización, orina, 365
Alcohol
  dependencia, 603c
  deshidrogenasa, 611-612
  estilo de vida, 703, 704c, 704t
Aldehído
  deshidrogenasa (ALDH), 182, 612
  reductasa (AR), 467
Aldesleucina, 689
Aldosa reductasa, inhibidores, 386
Aldosterona, 65, 358-359, 408-409
  antagonistas, 274t, 363-364
    aspectos farmacocinéticos, 363
    efectos adversos, 363-364
  liberación, 415
  pérdida, 280
  síntesis, 415
Alemtuzumab, 687
Alendronato, 444f, 445
  aplicaciones clínicas, 445c
Alergia
  urgencias, 352
    véase también Hipersensibilidad anafiláctica
Alfacalcidol, 446
Alfaxolona, 465, 498
Alfentanilo, 503, 525
Alginatos, 371
Alimemacina, 332t
Aliskirén, 274t, 275
ALLHAT, ensayo, 98
Almotriptán, 205t
Alodinia, 510
Alopatía, 2
Alopecia
  androgénica, 338
  areata, 338
  toxicidad de los fármacos anticancerosos, 679
  tratamiento farmacológico, 336t
Alopurinol, 330-331, 331f
  efectos adversos, 700
Alprazolam, características, 539t
Alprenolol, 188t, 190
Alprostadilo, 219c, 437
Alquilantes, 679-683, 680f, 681t
  compuestos relacionados, 683c
Alquitranes minerales, 342
Alteplasa, 306, 487, 487c
Alucinógenos, 595
Aluminio
  hidróxido, 365-366
  sales, 371
Alvimopán, 520, 526
Alzheimer, enfermedad (EA), 474-475, 487-491, 489c
  abordajes terapéuticos, 489-491
    inhibidores de la colinesterasa, 489-490, 490t
    memantina, 490-491, 490c

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Alzheimer, enfermedad (EA) *(cont.)*
fumadores, 607
modelos animales, 96
patogenia, 488-489, 488f
pérdida de neuronas colinérgicas, 489
plegamiento anómalo y agregación de proteínas, 483t
Amantadina, 649, 650c
aplicaciones clínicas
enfermedad de Parkinson, 495
trastorno bipolar, 586
Ameba, 658, 659t
Amebiasis, 666-667
fármacos, 667c
Amebicidas, 666-667, 667c
Amenorrea, 428
Ames, prueba, 696
Ametocaína, propiedades, 532t
Amidación, 222
Amifenazol, uso deportivo, 706
Amikacina, 634
espectro antibacteriano, 634
resistencia, 634
Amilina, 385, 395t
Amiloide, 385
depósitos, 482, 488-489
Amilorida, 364, 364c
aspectos farmacocinéticos, 364
efectos adversos, 364
excreción, 360
Aminas simpaticomiméticas
actuación indirecta, 193t, 194-195, 194f
acciones, 195
mecanismo de acción, 194-195
relaciones estructura-actividad, 194-195
vasoconstricción, 271, 272c
Aminoácidos
excitadores, 454-455, 455f, 461c-462c
liberación, 454-455
metabolismo, 454-455
transmisores en el SNC, 454, 455f
inhibidores, 465c-466c
receptores, 464t
transmisores, 454-466
Aminofilina, 594
asma, 349
estado asmático, 352
Aminoglucósidos, 170, 171c, 634-635
acción/efectos, 636c
aspectos farmacocinéticos, 634
efectos adversos, 634-635
eliminación/excreción, 123
espectro antibacteriano, 634
inactivación, 623
mecanismo de acción, 628t, 634
ototoxicidad, 139
resistencia, 624, 634
teratogenicidad, 697t
Aminoglutetimida, 410
Aminopiridinas, 176
4-aminoquinolina, 662
estructura, 663f
8-aminoquinolina, 662
estructura, 663f
Aminosalicilatos, 377-378
Amiodarona, 258
acción/efectos, 256-257
aplicaciones clínicas, 258c
disfunción tiroidea, 421
dosis repetidas, 128
mecanismo de acción, 256t
partición en grasa/tejidos, 108
Amisulprida
acción, 565
aplicaciones clínicas, 568c
Amitriptilina, 527c, 572, 579-580, 582c
aplicaciones clínicas, 586
dolor neuropático, 527
características, 574t-576t
interacción farmacológica, 372
Amnesia anterógrada, 541
Amodiaquina, 663
Amonio cuaternario, compuesto, 163-164
Amorolfina, 657
Amoxicilina, 630, 633c
con ácido clavulánico, 630c
aplicación clínica, 630c, 634c
AMPA, receptores
activación, 459
efectos del etanol, 609
glutamato, 455, 457f
AMPAcinas, 461
Ampalex, 461
AMPc (monofosfato de 3´,5´-adenosina cíclico), 33
efecto sobre el corazón, 252
sistema, 33-34, 34f
vasodilatación, 273
Ampicilina, 630
resistencia, 624
Amplificación génica, 622
Amrinona, 260
Anabólicos, 444
uso deportivo, 705-706, 705t, 707c
Anabolismo, 116
Anacetrapib, 288
Anafase, 68, 69f
Anafilaxia, 352
Anafilotoxina, 80-81
Anakinra, 329, 330t
Analgesia, efectos
de los antiinflamatorios no esteroideos, 320-321
de los opioides, 519
Analgésicos, 453t, 509-529
aplicaciones clínicas, 528c
nuevos enfoques, 529
opioides, 353
uso deportivo, 705t
Análisis
farmacoeconómico, 721
de revisión, ensayos clínicos, 99
Anandamida, 232f, 233, 234f, 479, 513
biosíntesis, 233
transporte, 234
Anastrozol, 686, 718
Ancylostoma duodenale, 671
Andrógenos, 430-431
acciones, 430-431
aplicaciones clínicas, 431c
aspectos farmacocinéticos, 431
comportamiento sexual, 427
efectos adversos, 431
mecanismo de acción, 431
preparaciones, 431
sistema reproductor masculino, 431c
teratogenicidad, 697t
vías biosintéticas, 427f
Anemia
aplásica, 693, 701
falciforme, 283
hemolítica, 315-316, 701
megaloblástica, 630
tipos, 308
tratamiento, 308-316
Anestesia
epidural, 534t
por infiltración, 534t
local. *Véase* Anestésicos locales
raquídea, 534t
regional intravenosa, 534t
superficial, 534t
Anestésicos
antagonistas muscarínicos, 166c
generales, 453t, 498-508
aplicaciones clínicas, 507c
combinación con otros fármacos, 507-508
dependencia, 599t
efectos farmacológicos, 501c
inhalación, 503-506, 505f
aplicaciones clínicas, 507c
aspectos farmacocinéticos, 503-506
características, 505t
inducción y recuperación, 504-506
metabolismo, 506
solubilidad, 504
toxicidad, 506
uso actual, 506-507
velocidad de equilibración en humanos, 504f
intravenosos, 501-503, 502t, 503c, 507c
mecanismo de acción, 498-501
canales iónicos, efectos, 499-500, 499f
efectos sobre el sistema
cardiovascular, 500-501
nervioso, 500
respiratorio, 500-501
solubilidad lipídica, 498-499, 499f
teorías, 500c
locales, 530-535
acción, 533c
aplicaciones, 534t
clínicas, 535c
aspectos
farmacocinéticos, 533, 535c
químicos, 530
efectos adversos, 532-533, 534t, 535c
estructuras, 531f
historia, 530
mecanismo de acción, 530-533, 531f
métodos de administración, 534t
nuevos enfoques, 533-534
propiedades, 532t
Anexina, 1, 82, 351
Anfenicoles, mecanismo de acción, 628t
Anfetaminas, 17-18, 64, 194, 469c, 471-472, 584, 589-591, 590t, 592c
acción, 193t, 195c, 560
aplicación clínica, 591-592
aspectos farmacocinéticos, 591
cocaína, 472
dependencia, 599t
efectos farmacológicos, 589
estructuras, 591f
fármacos similares, 468
uso
crónico, tolerancia y dependencia, 590-591
deportivo, 705t, 706, 707c
Anfotericina, 621, 621c, 654-655, 668
acción/efectos, 655
efectos adversos, 655
empaquetamiento en liposomas, 115
farmacocinética, 655
Angina, 254-255
estable, 254
inestable, 254
tratamiento. *Véase* Antianginosos
variante, 255
Angioedema, 275-276, 338
Angiogénesis, 67, 70-71, 678
endotelio vascular, 267
perspectivas terapéuticas, 75-76
Angioplastia, 255, 716
Angiotensina, 63
especificidad, 7
Angiotensina I, 270

Angiotensina II, 267, 270-271
  acción, 271
  receptor
    de subtipo 1 (AT_1), 270-271, 270f
    de subtipo 2 (AT_2), 271
  vasoconstricción, 271
Angiotensina III, 270
Angiotensina IV, 270
Angiotensinógeno, 270
Anhidrasa carbónica, inhibidores, 364
Anidulafungina, 655
Animales transgénicos, 95
Anopheles, mosquito, 658, 660f
Ansiedad, 536
  fármacos usados en el tratamiento, 538-544
  generalizada, trastorno, 536
  modelos animales, 536-537
  naturaleza, 536
  pruebas, 537f
    en humanos, 537-538
  reducción, 540-541
  social, trastorno, 536
  trastornos, 536
    tratamiento, 557
Ansiolíticos, 453t, 536-545
  aplicación clínica, 544c
  benzodiacepinas, 538-542
  buspirona, 543
  clases, 538c
  dependencia, 599t
  potenciales, 544
  valoración de la actividad ansiolítica, 536-538, 538c
Antagonismo
  competitivo, 10-12, 11c, 11f
    irreversible, 10f, 11-12, 12f
    reversible, 10f-11f, 11
  farmacocinético, 15-17
  fisiológico, 17
  no equilibrado, 11
  químico, 15
Antagonistas
  eficacia, 15c
  neutros, 13
  receptor(es), 8
    de angiotensina (ARA)
      hipertensión, 279t
      infarto de miocardio, 255
      insuficiencia cardíaca, 280
      vasodilatación, 274t, 276
α_1-antagonistas, selectivos, 189
α_2-antagonistas, selectivos, 189
Antazolina, 332
Antiácidos, 371
  aplicación clínica, 370c
Antiagregantes, 302-304
  angina inestable, 254
  aplicaciones clínicas, 304, 305c-306c
    enfermedad vascular periférica, 282
Antiandrógeno, 431-432, 687, 687c
  aplicaciones clínicas, 431c
Antianginosos, 260-263
Antiarrítmicos, 255-258
  acción/efectos, 256f
  aplicación clínica, 527
  clase I, 256
    aplicaciones clínicas, 257c
    clase Ia, 256, 257c
    clase Ib, 256, 257c
    clase Ic, 256, 257c
  clase II. *Véase* β-adrenorreceptores, antagonistas
  clase III, 256-257
    aplicaciones clínicas, 258c
  clase IV, 257
    aplicaciones clínicas, 259c
  clasificación de Vaughan Williams, 255, 255t-256t
  ensayos clínicos, 98
  interacción farmacológica, 137
  mecanismos de acción, 256-257
Antibacterianos, 626-641
  afectación
    de la síntesis de las proteínas bacterianas, 632-635, 633c
    de la topoisomerasa, 635-637
  dianas, 616
  diversos y menos frecuentes, 628t, 637-638
  interferencia con la síntesis o la acción del folato, 626-630, 630c
  mecanismo de acción, 628t
  nuevos posibles, 640-641
  resistencia, 621-625, 623c
    determinantes genéticos, 622-623
    estado actual, 624-625
    mecanismos bioquímicos, 623-624, 624c
Antibióticos
  antifúngicos, 654-655
  aplicaciones clínicas, choque, 281
  citotóxicos, 679, 681t, 685, 685c
  inyección intratecal, 111-112
  β-lactámicos, 620c, 630-632, 633c
    acción/efectos, 617
    estructura, 631f
    inactivación, 623
    mecanismo de acción, 628t
    resistencia, 624
  macrólidos, 626, 635
    acción/efectos, 636c
    aspectos farmacocinéticos, 635
    efectos adversos, 635
    espectro antibacteriano, 635
    interacciones farmacológicas, 437-438
    mecanismo de acción, 628t, 635
  poliénicos, 621
  warfarina, 300
    véase también Quimioterapia
Anticancerosos, 676-691, 681t
  alquilantes y compuestos relacionados, 683c
  antibióticos citotóxicos, 685c
  anticuerpos monoclonales e inhibidores de la proteína cinasa, 688c
  antimetabolitos, 684c
  derivados de plantas, 686c
  emesis, 689-690
  hormonas, 687c
  mielodepresión, 690
  perspectivas futuras, 690
  principios generales, 679, 680c
  resistencia, 689
  tratamientos de combinación, 689
Anticitocinas, 329-330
Anticoagulantes orales
  aplicaciones clínicas, 301c
  efectos adversos, 300
  factores que atenúan el efecto, 300
Anticolinesterasas, 171, 174t, 175c
  acción, 173f
    corta, 172
  aplicaciones clínicas, 175c
  duración media, 172
  efectos, 172-174
  irreversibles, 172
Anticoncepción
  poscoital (de urgencia), 434
  de urgencia, 434
Anticonceptivos, 433-434
  orales, 433-434, 434c
    estilo de vida, 703, 704t
    farmacocinética, 434
    interacciones farmacológicas, 434
    píldora combinada, 433-434, 434c
    progestágeno solo, 434, 434c
  postcoitales (urgencia), 434
  solo progestágenos de acción prolongada, 434
Anticonvulsivos
  HLAB*1502, 140
    véase también Antiepilépticos
Anticuerpos, 650
  basófilos, 87
  fagocitosis de bacterias, 87
  mastocitos, 87
  monoclonales, 710-711
    anticancerosos, 680, 681t, 687, 688c, 688f
    efectos adversos, 701
    humanizados, 711, 711f
    quiméricos, 711, 711f
    segunda generación, 710t
  policlonales, 710
  sistema del complemento, 87
  toxicidad celular, 87
Antidepresivos, 538, 570-588, 583c
  aplicaciones clínicas, 585c, 586
    ansiedad, 543c
    fibromialgia, 527
  características, 574t-576t
  efecto, 452, 453t
  eficacia clínica, 585-586
  factores farmacogenéticos, 586
  mecanismo de acción, 577
    cambios adaptativos crónicos, 577
    control noradrenérgico de la liberación de 5-HT, 577
    expresión génica, 577
    neurogénesis, 577
  perspectivas futuras, 584-585
  pruebas, 573-577
  suicidio, 586
  tipos, 572-573, 573c, 574t-576t
  tricíclicos, 7, 572, 579-581, 582c
    acción, 195, 195c
    aplicaciones clínicas
      ansiedad, 538
      dolor neuropático, 527, 528c
    aspectos farmacocinéticos, 581
    características, 574t-576t
    efectos adversos, 580
    interacciones con otros fármacos, 580
    mecanismo de acción, 580, 580f, 580t
    toxicidad aguda, 581
Antidiabéticos nuevos, 391
Antidiarreicos, 376-377
Antieméticos, 372-375
  antagonistas de receptores, 373
  aplicación clínica, 374c
Antiepilépticos, 453t, 546-558, 556c
  aplicaciones clínicas, 557, 557c
    ansiedad, 538
    dolor neuropático, 527
    fibromialgia, 527
    trastorno bipolar, 587
  desarrollo de nuevos fármacos, 556
  embarazo, 557
  espasmo muscular y relajantes musculares, 557
  mecanismo de acción, 549-552, 552c
    aumento de la acción del GABA, 549
    inhibición
      de los canales de calcio, 552
      de la función de los canales de sodio, 550-552
  propiedades, 550t-551t
  teratogenicidad, 700

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Antiesquizofrénicos. *Véase* Antipsicóticos
Antiestrógenos, 429, 429c, 686
  aplicaciones clínicas, 429c
Antifibrinolíticos, 307
Antifúngicos, 653-657
  antibióticos, 654-655
  perspectivas futuras, 657
  sintéticos, 655-657
  sitios de acción, 654f
Antígenos
  deriva, 651
  de histocompatibilidad (tipos HLA), 386
  presentación, 82
Antihelmínticos, 621, 621c, 671-675
  resistencia, 674-675
Antihipertensivos, 133, 276, 279t
Antihistamínicos, 374t
Antiinflamatorios, 317-334
  efectos adversos, 340
  no esteroideos (AINE)
    acciones/efectos
      analgésicos, 320-321
      antiinflamatorios, 320
      antipiréticos, 320
      farmacológicos, 320
      terapéuticos, 320-322
      tubo digestivo, 369
    aplicaciones clínicas, 323c
    asma, 348
    características estructurales, 319f
    efectos adversos, 321-322, 692-693, 695, 695t
      cardiovasculares, 322
      reacciones cutáneas, 321
      renales, 321-322
      trastornos gastrointestinales, 321
    función renal, 361
    habitualmente utilizados, 322
    inhibición de la neurodegeneración, 491
    interacción farmacológica, 137
    mecanismo de acción, 318-320
    warfarina, 300
  prevención de la enfermedad ateromatosa, 289
  trastornos cutáneos, 340
Antimetabolitos, 680, 681t, 683-684, 684c
  teratogenicidad, 699
Antimicobacterianos, 628t, 638-640
Antimicrobianos, 339
Antimonio, 672
Antimotilidad, fármacos, 377
Antimuscarínicos, 374t
Antioncogenes, 677
Antioxidantes, 288
Antipalúdicos, 661c, 666c
  antirreumáticos modificadores de la enfermedad, 327
  ataque agudo, 661-662
  ciclo vital del parásito, 661c
  cura radical, 662
  dianas farmacológicas, 662t
  estructuras, 663f
  metabolismo del folato, 664-665
  nuevos, 666
  partición de pH, 104
  prevención de la transmisión, 662
  quimioprofilaxis, 661t, 662
  sitio de acción, 660f
Antiportador, 23
Antiprogestágenos, 430, 430c
  aplicaciones clínicas, 430c
Antiproliferativos implantables, 115
Antiprotozoarios, 658-670
  perspectivas futuras, 669
Antipsicóticos, 453t, 559-569
  aplicaciones clínicas, 568c
    ansiedad, 538
    antieméticos, 375
  aspectos farmacocinéticos, 567-568
  atípicos para el trastorno bipolar, 587
  características, 563t-564t
  clasificación, 562, 562c
  correlación entre potencia clínica y afinidad por los receptores de dopamina D_2, 561f
  efectos, 452
    adversos, 566-567, 568c
      alteraciones motoras extrapiramidales, 566, 567c
      efectos endocrinos, 566
    secreción de prolactina en el paciente esquizofrénico, 567f
  eficacia clínica, 562-565
  esterificación, 111
  mecanismo de acción, 565c
  perspectivas futuras, 568-569
  propiedades farmacológicas, 565-566
    receptores
      de acetilcolina muscarínicos, 566
      de dopamina, 565
      de 5-hidroxitriptamina, 565-566
  urgencias conductuales, 568c
Antirresorción, fármacos, 444
Antirreumáticos, 325-329, 325f
  modificadores de la enfermedad, 325-326, 326t
Antitrombina III, 293
Antitrombóticos, implantables, 115
Antituberculosos, 639c
Antitusivos, 353
Antivíricos, 642-652, 650c
  antagonistas de receptores de la quimiocina, 648t
  biofármacos, 648t, 650
  inhibidor(es)
    de la ADN polimerasa, 648t, 650c
    del desmantelamiento de la cubierta del virus, 648t, 649, 650c
    de la fusión del VIH con las células huésped, 648t, 651c
    de la integrasa, 648t
    de la neuraminidasa, 648t, 649, 650c
    de la transcriptasa inversa, 645-647, 648t, 650c
      no nucleosídicos, 647, 648t, 650c-651c
  inmunomoduladores, 648t, 650, 650c
  nuevos fármacos, 651
Antraciclinas, 685
Antraquinona, laxantes, 376
«Años de vida ajustados por calidad» (AVAC), 98, 99c
Apaf-1. *Véase* Factor activador de la proteasa de apoptosis 1 (Apaf-1)
Aparato
  cardiovascular
    adenosina, 209
    efectos
      de los agonistas muscarínicos, 162
      de los anestésicos generales, 500-501
      locales, 533
      de los antagonistas muscarínicos, 166c
      de los receptores β, 191
      del etanol, 609
      de la histamina, 213
      de los leucotrienos, 219
      de los prostanoides, 219c
      secundarios de los antiinflamatorios no esteroideos, 322
    terapia génica, 715-716
  reproductor, 425-438
    control endocrino, 425-428
    fármacos que afectan al sistema, 428-433
    femenino, neurocontrol hormonal, 425-426, 426f, 427c
    masculino, neurocontrol hormonal, 426-427, 427f, 431c
  respiratorio, 344-354
    efectos
      de los anestésicos generales, 500-501
      de los antagonistas muscarínicos, 166c
      de los leucotrienos, 219
    fisiología de la respiración, 344-345
Apetito
  inhibidores de acción central, 399
  supresión, 592
Aplasia eritrocítica pura (AEP), 314f
ApoA-I Milano, 288
ApoE4, 488-489
Apoferritina, 310
Apomorfina
  aplicaciones clínicas, 437, 495
  barrera hematoencefálica, 112-113
Apoproteína, 286
Apoptosis, 71-73, 73c, 484-485, 693
  cambios morfológicos, 71-72
  desarrollo de cáncer, 677-678
  implicaciones fisiopatológicas, 73-75
  microARN, 73
  perspectivas terapéuticas, 75-76
  principales factores implicados, 72
  vías, 72-73, 72f
Apoptosoma, 73
Aprepitant, 375
Araquidonato, 214, 214c
2-araquidonoilglicerol (2-AG), 232f, 233
  biosíntesis, 233
  transporte, 234
Área
  bajo la curva (ABC), 110
  postrema, 200, 473, 520
  tegmentaria ventral (ATV), 600-601
Arecolina, 594
Arenavirus, 650
Aripiprazol
  acción, 565
  aplicaciones clínicas, 586, 587c-588c
  características, 563t-564t
ARN
  de interferencia corto (ARNsi), 643-644, 717
  mensajero (ARNm), 137, 224
  nuclear heterólogo (ARNnh), 224
  polimerasa, 642
    inhibición, 620
  tipos, 618
  traducción, 137
  de transferencia (ARNt), 618
Aromatasa, inhibidores, 687, 687c
Arrestinas, 39
Arritmia, 248-249, 250c
  cardíaca, tratamiento, 557
Arsenicales, descubrimiento, 2
Arsénico, 672
Arteméter, 665
  estructura, 663f
Artemisinina, 662, 665, 666c
  estructura, 663f
  tratamiento de combinación, 661
Arterias, 265
  de resistencia, 145
Arteriolas, 265
Artesunato, 665, 666c

Arthus, reacción, 89
Articaína, propiedades, 532t
Artritis
  psoriásica, 338
  reumatoide, 321f, 325
    juvenil (ARJ), 326t
Ascaris lumbricoides, 671
Asma, 345, 346f, 347c
  adenosina, 209-210
  β_2 agonistas, 184-187
  aguda grave, 348f, 352
  características, 345
  estado asmático, 345
  fármacos usados en el tratamiento y la prevención, 348-352
    antiinflamatorios, 351-352, 352c
    broncodilatadores, 349-351, 349c
  fase
    inmediata, 346-347, 346f
    tardía, 348, 346f-347f
  óxido nítrico, 244
  patogenia, 345-348
  sensible al ácido acetilsalicílico, 322, 348
Asparaginasa, efectos adversos, 701
Aspartato, 454
Aspergillus, 653
  fumigatus, 654t
Aspergilosis broncopulmonar alérgica, 653
Asta lateral, 144-145
Astemizol, 656
Astrocitos, 450
«Atención selectiva», 559
Atenolol, 190
Ateroesclerosis, 285-292, 610
Aterogénesis, 285-286, 607
Atomoxetina, 194, 572, 582, 586, 591c, 592
  acción, 195c
Atorvastatina, 289
Atosibán, 436, 436c
Atovacuona, aplicaciones clínicas
  paludismo, 662, 665-666, 666c
  Pneumocystis, 669
Atoxilo, 672
ATP. *Véase* Trifosfato de adenosina (ATP)
Atracurio, 167, 171c
  características, 168t
  efectos adversos, 168
  farmacocinética, 168
Atrapamiento iónico, 103-104, 123
Atrofia cutánea, 340
Atropina, 143, 155, 163-164, 597
  aplicaciones clínicas, 255t, 377
  efectos
    sistema nervioso central, 165
    taquicardia, 164
  excreción, 360
Aturdimiento miocárdico, 250
Audición, pérdida inducida por aminoglucósidos, 139
Auerbach, plexo, 367
Aurículas, 247
Automedicación, 598
Avermectinas, 621, 621c, 674
Axitinib, 688
Azacitidina, 684
Azatioprina, 328-329
  aplicaciones clínicas, 378
  metabolismo, 119-120
  teratogenicidad, 699
Azitromicina, 635
  acción/efectos, 636c
  aplicaciones clínicas, 669
  aspectos farmacocinéticos, 635
  espectro antibacteriano, 635
Azoles, 621, 621c, 654-656
Aztreonam, 632, 633c

B

Bacillus, 627t
Bacitracina, 617
Baclofeno, 456f, 465, 465c-466c
  aplicaciones clínicas
    control del tono muscular, 557
    enfermedad de Huntington, 496
  inyección intratecal, 111-112
Bacterias, 615
  conjugación, 622-623
  descubrimiento, 1
  genes de resistencia, 622-623
  patógenas clínicamente significativas, 627t
  reducción de la acumulación de fármacos, 624
  transducción, 623
  transformación, 623
Balance
  de calcio negativo, glucocorticoides, 411-412
  energético, 397c
    mecanismos homeostáticos de control, 394-397
«Balas mágicas», 6
Balsalacida, 378
Barbitúricos
  anestésicos, 498
  dependencia, 599t
  interacciones farmacológicas, 437-438
  moduladores del GABA, 464
  tolerancia, 18
Barrera hematoencefálica, 112-113, 113f, 452
Basiliximab, 329, 330t
Basófilos
  anticuerpos, 87
  histamina, 212-213
  respuesta inmunitaria innata, 83
Batracotoxina, 58
Bax, 484-485
BAY K, 8644, 262-263
BAY41-2272, 273
Bcl-2, familia de proteínas, 72f, 73, 484-485
BCR-ABL1, 141
Beclometasona, 351
Belatacept, 330t
Belimumab, 330t
Belladona, 163-164
Bemperidol, 568c
Bencilpenicilina, 626, 630, 630c, 633c
  benzatina, 631
Bencilpiperacina (BZP), 594
Bencimidazoles, 672
  acción/efectos, 621, 621c
  resistencia, 674
Bendramustina, 682
Bendroflumetiacida, 363
  aplicaciones clínicas, 363c
Benseracida, 493
Benzbromarona, 331
Benzocaína
  aspectos químicos, 530
  farmacocinética, 533
Benzodiacepinas, 262, 538-542, 543c
  acción, 549
  agonistas inversos, 540
  antagonistas, 540
  aplicaciones clínicas
    agresividad, 540-541
    amnesia anterógrada, 541
    ansiedad, 538, 540-541
    dependencia del alcohol, 603c, 613
    efectos anticonvulsivos, 541
    epilepsia, 555, 556c
    fibromialgia, 527
    inducción del sueño, 544-545, 544f
    insomnio, 544
    reducción del tono muscular, 541
    trastorno bipolar, 586
  aspectos farmacocinéticos, 541
  características, 539t
  dependencia, 599t
  efecto(s)
    adversos, 541-542
      potencial uso como estupefacientes, 542
      tolerancia y dependencia, 542
      toxicidad aguda, 542
        uso terapéutico, 542
    farmacológicos y aplicaciones, 540-541
    sobre los receptores GABA, 462-465
  mecanismo de acción, 539-540
  mediador endógeno similar a las benzodiacepinas, 541
  modelo de interacción con receptores GABA, 540f
  propiedades, 550t
  regulación de canales, 22
  selectividad de la subunidad α, 540t
Benzopireno, metabolismo hepático, 119, 119f
Benzotropina, 566
Beractant, 353
Betahistina, 375
Betanecol, 161
Betanidina, 194
Bevacizumab, 71, 687, 688c
Bexaroteno, 689
Bezafibrato, 290
Bezoar, 372
Bicalutamida, 687
Bicarbonato, 357
Bicuculina, 462, 465c-466c, 541
Biguanidas, 388
  acciones, 388
  aplicación clínica, 388
  efectos adversos, 388
  mecanismo, 388
Bilastina, 332t
Biodisponibilidad, 110, 112c, 125-126
Bioensayo, 91-94, 94c
  diseño, 93-94
  patrones, 92-93, 94f
  principios generales, 92-94
  sistemas de prueba, 91-92
Bioequivalencia, 110, 125-126
Biofármacos, 3, 329-330, 708-711, 721
  anticuerpos monoclonales, 711
  antivíricos, 648t, 650
  definición, 709c
  farmacología, 711
  polipéptidos, 709-710
  primera generación, 709
  proteínas, 709-710
  segunda generación, 709, 709t
  tercera generación, 709
  uso potencial, 709c
Biología molecular y péptidos, 222
Biológicos, 708
Bioquímica, 2
Biosimilares, 711
Biotecnología
  aparición, 3
  definición, 4
Bisacodilo, 376
Bisfosfonatos, 444-445, 445c
  aplicaciones clínicas, 445, 445c
  aspectos farmacocinéticos, 445
  efectos adversos, 445
  estructura, 444f
  mecanismo de acción, 445

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Bismuto, quelato
aplicación clínica, 370c
efectos adversos, 371-372
protección de la mucosa gástrica, 371-372
Bisoprolol, 280
Bitopertina, 461, 561
Bivalirudina, 299
Blastomyces dermatitidis, 654t
Bleomicina, 685, 685c
Bloqueantes
despolarizantes, 169-170, 171c
comparación con fármacos bloqueantes no despolarizantes, 169-170
efectos adversos, 170
neuromusculares, 167, 168t, 171c. *véanse también* Bloqueantes despolarizantes; Bloqueantes no despolarizantes
no despolarizantes, 167-169, 171c
aspectos farmacocinéticos, 168-169
comparación con los bloqueantes despolarizantes, 169-170
efectos, 167-168
adversos, 168
mecanismo de acción, 167
velocidad de recuperación, 169f
Bloqueo
cardíaco, 250
nervioso, anestesia, 534t
Bocio
exoftálmico, 421
nodular tóxico, 421
simple non tóxico, 421
tóxico nodular, 421
Bociógenos, 421
Bordetella, 627t
Bortezomib, 75, 689
«Botón de oriente», 668
Bowman, cápsula, 355-356
Boyle, Robert, 1
Bradicardia, 248
efecto
de los opioides, 520
secundario de los antagonistas de los receptores β, 191
inducida por suxametonio, 170
Bradicinina, 224-226, 226c, 514, 514f
acciones, 225-226
antagonistas, 225f
estructura, 225f
formación, 224-225, 225f
fuente, 224-225
función en la inflamación, 225-226
inactivación, 225
metabolismo, 225
receptores, 225
respuesta de las neuronas aferentes nociceptivas, 515f
síndrome carcinoide, 206
BRCA1/BRCA2, 676
Brentixumab, 687
Bretilio, 194
Brivaracetam, 555-556
acción, 552
4-bromo-2,5-dimetoxifenetilamina, 596
Bromocriptina
acciones, 202, 560
aplicaciones clínicas, 406c, 472, 493-495
efecto sobre la secreción de prolactina, 405
gigantismo, 405
propiedades, 202t
Broncoconstricción
efecto
de los antagonistas muscarínicos, 165
de los opioides, 520
secundario de los antagonistas de los receptores β, 191
óxido nítrico, 242
Broncodilatadores
administración por inhalación, 111
asma, 349-351, 349c
enfermedad pulmonar obstructiva crónica, 353
«Bronquitis», 352
Brucella, 627t
Brugia malayi, 671-672
Buchheim, Rudolf, 1
Budesonida, 351
Buenas prácticas
clínicas, 721
de laboratorio, 720
Bulbo raquídeo, neuronas noradrenérgicas, 467, 468f
Bumetanida, 361
β-bungarotoxina, 170
Bupivacaína
aplicaciones clínicas, 535c
efectos, 532-533
inyección intratecal, 111-112
propiedades, 532t
Buprenorfina, 516f, 517c, 518, 522t, 525
administración, 110
aplicación(es) clínica(s), 378
en la dependencia de opioides, 603c
Bupropión, 572, 582, 582c
aplicación clínica, 586
abandono del consumo de tabaco, 607
dependencia del tabaco, 603c
características, 574t-576t
dependencia del etanol, 611c
estilo de vida, 703
Buserelina, 432, 686
Buspirona, 475c, 538, 543, 543c
ansiedad, 474
Búsqueda de emociones, 598
Busulfano, 682
Butirilcolinesterasa (BuChE), 171-172, 175c
Butoxamina, 188t

C

C3a, 81
C5a, 80-81
Ca^{2+}-ATPasa de la membrana plasmática (PMCA), 51f
Cabacitaxel, 685-686
Cabello, crecimiento, fármacos usados para controlarlo, 340-341
Cabergolina, 405, 472, 494-495
Cacahuete, aceite, 376
Cadenas paravertebrales, 144-145
Cadmio, teratogenicidad, 700
Cafeína, 590t, 591c
acción/efectos, 210, 477, 480c, 594
estilo de vida, 703, 704c, 704t
uso deportivo, 705t, 706, 707c
Cainato, receptores, 455, 457f
Calcifediol, 442
Calciferol. *Véase* Vitamina D
Calcineurina, 327-328
Calcio
carbonato, 447
cloruro, 255t
excitotoxicidad, 484
fosfato, 439
gluconato, 366, 447
huesos, 439
intracelular, 35
iones
activación de receptores, 54f
calmodulina, 53-54
contracción muscular, 60-62
liberación de mediadores químicos, 63
mecanismos
de entrada, 50-53
de extrusión, 53
de liberación, 53
regulación, 50-54, 51f, 54c
transporte iónico epitelial, 64-66
lactato, 447
metabolismo, 441, 442f-443f
sales, 447
aplicaciones clínicas, 447c
efectos adversos, 447
Calcipotriol, 341
Calcitonina, 418, 443, 447
acción, 443
aplicaciones clínicas, 447c
analgesia, 529
efectos adversos, 447
metabolismo óseo, 441
de salmón, 444
vías de administración, 111
Calcitriol, 341, 358, 442, 446
acciones, 443
metabolismo del fosfato, 441
Cálculos biliares, 378
Calicreína(s), 224-225, 226c, 304
tisulares, 225
Calidad de vida relacionada con la salud, 98
Calidina, 224, 514
Calmodulina, 53-54
Calomelano, 1
Calpaínas, 484
Calvicie, 338
Camptotecinas, 686
Campylobacter, 377, 627t
Canal(es)
activados por voltaje, inactivación, 47
de calcio
antagonistas, 262-263, 264c
acciones/efectos, 262
adversos, 263
músculo liso vascular, 263
protección de tejidos isquémicos, 263
antiarrítmicos, 257
aplicaciones clínicas, 264c
angina, 262, 263f
farmacocinética, 263
hipertensión, 276, 279t
mecanismo de acción, 262-263
vasodilatación, 272
controlados por voltaje, 50-51, 51f, 52t, 233, 247, 485f
corazón, 247
efecto de los antiepilépticos, 552
funciones, 52t
regulados
por los ligandos, 46, 51-52
por las reservas (CRR), 46, 52-53, 52t
tipo L, 51, 52t
bloqueadores, 257
corazón, 247
músculo
cardíaco, 60-61
liso, 61-62
tipo N, 51, 52t
tipo T, 51, 52t
tipos, 52t
catiónico controlado por ligandos (LGC), 51f
de cloruro activados por calcio, 46

controlados
por ligandos, 24, 25f, 26-27, 27t, 28c, 45-46, 51-52
estructura, 26f
molecular, 26-27, 28f
mecanismo de compuerta, 27, 29f
mutaciones, 48
por voltaje, 22, 45
calcio. *Véase* Canales de calcio controlados por voltaje
estados funcionales, 56, 58f
potasio. *Véase* Canales de potasio controlados por voltaje
sodio, dominios de unión a fármacos, 47f
función, 56-60
iónicos, 22-23, 23f
arquitectura molecular, 46-47, 46f
calcio. *Véase* Canales de calcio
dianas farmacológicas, 45-47
efectos de los anestésicos generales, 499-500, 499f
excitación, 54, 57f, 60c
farmacología, 47, 47f
M2, 649
modulación presináptica, 149
proteína G, 33, 35
regulación, 45-46
regulados
por ligandos. *Véase* Canales regulados por los ligandos
por voltaje. *Véase* Canales controlados por voltaje
selectividad, 45
sensibles al ácido (ASIC), 57f. *véanse también* canales iónicos específicos
de potasio, 58-60
activadores, 262, 272, 272f
activados por calcio, 46
con dos dominios de poro, 59-60, 500
efectos de los anestésicos generales, 500
potencial de acción, 55, 55f-56f
de rectificación de entrada, 59
regulados por proteína G (GIRK), 232, 233f
controlados por voltaje, 59
sensibles a ATP (K_{ATP}), 46, 272f, 382
tipos y funciones, 59t
«regulados por receptores», 52
de sodio, 56-58
activación, 256
bloqueantes, 56, 256, 528
aplicaciones clínicas, 257c
dependientes del uso, 256
efecto de los antiepilépticos, 550-552
epiteliales (ENaC), 65
excitación, 55, 55f
fármacos que afectan
a los canales, 534-535
a la regulación, 535
inactivación, 262
potencial de acción, 56f
Cáncer, 676
efectos del consumo de tabaco, 606
de mama, 676
patogenia, 676-679, 678f, 680c
terapia génica, 714, 715c
tratamiento farmacológico. *Véanse* Anticancerosos; *véanse también* tipos específicos
Candesartán, 274t, 276
Candida albicans, 654t
Candidiasis, 653
Cannabidiol, 231
estilo de vida, 703
Cannabinoides, 231-236, 374t, 399, 459
aplicaciones clínicas, 235-236
analgesia, 528
antieméticos, 375
derivados de plantas, 231-232
aspectos analíticos, 231
dependencia, 232
efectos adversos, 231-232
farmacocinética, 231
tolerancia, 232
efectos farmacológicos, 231
receptores, 232-233
activación, 235
agonistas, 235, 236c
antagonistas, 235, 236c
CB_1, 232, 233f
antagonistas, 235
CB_2, 232
clonación, 235
sintéticos, 235
Cannabinol, 231
Cannabis, 232c
aplicaciones clínicas, 557
aspectos analíticos, 231
dependencia, 232, 599t
disfunción eréctil, 437
efectos
adversos, 231-232
farmacológicos, 231
estilo de vida, 703, 704t
farmacocinética, 231
tolerancia, 232
Canrenona, 363
Capacidad de unión ($B_{máx}$), 8-9
Capecitabina, 684
Capilares, 265
Capreomicina, 639, 639c
efectos adversos, 639
tuberculosis, 638
Caprilideno, 491
Capsaicina, 513
Cápside, 642
Cápsulas, absorción intestinal, 109-110
Captopril, vasodilatación, 274t, 275
CAR. *Véase* Receptor de androstano constitutivo (CAR)
Carbacol, 158, 162
Carbamacepina
acción, 550-552
aplicaciones clínicas, 552-553, 556c
dolor neuropático, 527, 527c
trastorno bipolar, 586, 587c-588c
aspectos farmacocinéticos, 552
efecto(s)
adversos, 552-553, 700
sobre la hormona antidiurética, 408
embarazo, 557
HLAB*1502, 140
inducción de enzimas microsómicas, 119
interacciones farmacológicas, 350, 434, 437-438
isoniacida, 638
propiedades, 550t
teratogenicidad, 697t, 700
Carbamilo, 172
Carbapenémicos, 623, 632, 633c
mecanismo de acción, 628t
Carbenicilina, 113
Carbenoxolona, 415
Carbidopa, 192, 193t, 195c, 493
Carbimazol, 422, 422f, 701
efectos adversos, 693c, 702c
Carbonio, ión, 680
Carbono
dióxido, presión parcial, 344
monóxido (CO), 245, 267, 478, 607
Carboplatino, 683
Carboprost, 219c, 436c
5-carboxamidotriptamina, 14f
Carboxilación, 222
Carcinogénesis, 696, 696c
medición, 696-697
secuencia de episodios, 696f
Carcinogenicidad, anticancerosos, 679
Carcinógenos, 676, 698c
Cardiopatía coronaria, efectos del consumo de tabaco, 606-607
Carisbamato, 555
Carmustina, 682
Carvedilol, 188t
acción, 189
aplicaciones clínicas, 191, 280
Casete(s)
génicos, 622
de unión a ATP (ABC), transportadores, 104
Caspasas, 72, 72f
Caspofungina, 655
CAST, ensayo, 98
Catabolismo, 116
Catalasa, 486
Cataplexia, 592
Catecol-*O*-metiltransferasa (COMT), 182, 468-469, 469f
Catecolaminas, 177, 181-182
captación, 181t, 182
degradación, 182, 183f
estructura, 178f
hipótesis de la depresión, 468. *véanse también* catecolaminas específicas
Catepsina K, 439-441
Catina, 594
Catinonas, 594
dependencia, 599t
Catumaxomab, 687
Caveolina, 237
CCR5, 645, 649, 651
$CD4^+$, linfocitos T cooperadores, 84
activación de macrófagos, 87-88
Cdk. *Véase* Cinasas dependientes de ciclina (cdk)
Cefaclor, 633c
Cefadroxilo, 632c
Cefalosporinas, 623, 631-632, 633c
acción/efectos, 617
aplicaciones clínicas, 632c
aspectos farmacocinéticos, 632
efectos adversos, 632
excreción, 360
mecanismo de acción, 628t
Cefamandol, 623
Cefamicinas, 631-632, 633c
Cefotaxima, 632, 632c
Cefradina, 632
Ceftriaxona, 632, 632c
Cefuroxima, 632, 632c-633c
«Ceguera de los ríos», 671-672
Celecoxib, 318t, 324-325
efectos
adversos, 693
sobre el tubo digestivo, 369
Célula(s)
apoptosis. *Véase* Apoptosis
cancerosas
características especiales, 677-679
control de vasos sanguíneos relacionados con tumores, 678
desdiferenciación y pérdida de función, 678
expresión de la telomerasa, 678
génesis, 676-677
invasividad, 678

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Célula(s) *(cont.)*
metástasis, 678-679
proliferación descontrolada, 677-678
resistencia a la apoptosis, 678
citolíticas naturales (NK), 643
respuesta inmunitaria
adaptativa, 83
innata, 83
corticótropas, 402
defensa del huésped, 78-90
dendríticas
respuesta inmunitaria innata, 82-83
TLR, 79
división, 67
eliminación, 71-73
endoteliales vasculares
remodelado óseo, 439
respuesta inmunitaria innata, 82f, 83
enterocromafines, 197, 372
espumosas, 285
fagocíticas, 87
gliales, 450
interacciones con factores de crecimiento y matriz extracelular, 69-70, 71c
latentes, 67
madre, 74-75
adultas, 74
embrionarias, 74
microgliales, 450
oxínticas, 367
parietales, 367-368
pépticas, 367
plasmáticas, 84
presentadoras de antígeno (CPA), 83
progenitoras, 74
proliferación, 67-70
implicaciones fisiopatológicas, 73-75
regeneración, 74
reparación y curación, 74, 74c
«en reposo», 55
equilibrio iónico, 55f
Células A, 384
Células D, 369, 380
Células G, 368
Certolizumab pegol, 330t
Cestodos, 671
quiste hidatídico, 672
Cetiricina, 332t
Cetuximab, 687
Cevimelina, 161
CFTR, gen, 65
CGRP. *Véase* Péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP)
Chagas, enfermedad, 667
Chinches besuconas, 667
Chlamydia, 627t, 633
Choque, 281-282, 281f
anafiláctico, 701
térmico, proteínas, 79
Christmas, enfermedad, 296
Cianuro, intoxicación, 261
Cicatrización, 74, 74c
de heridas, toxicidad de fármacos anticancerosos, 679
Ciclasa, activación, 273
Ciclesonida, 351
Ciclicina, 332t, 373
Ciclinas, 67
ciclo celular, 69f
Ciclo
celular, 67-69, 69c, 69f
fases, 68f
inhibición, 68-69
microARN, 73
puntos de control, 67
regulación, 75
reguladores
negativos, 68-69
positivos, 67-68
transductores, 677
menstrual, 425, 426f
Ciclofilina, 327-328
Ciclofosfamida, 682
acción, 114-115
estereoselectividad, 118
interacciones farmacológicas, 329
teratogenicidad, 699
toxicidad para la vejiga, 119-120
Ciclooxigenasa (COX), 214
COX-1, 214-217, 317, 320f
COX-2, 214-217, 317, 320f, 693
inhibidores, 317-325, 319c, 322c, 690
comparación, 318t
contracción uterina, 436
efectos adversos, 322
Ciclopentolato, 163-164
Cicloplejía, 164-165
Ciclopropano, 499
Cicloserina, 639-640, 639c
acción/efectos, 617
efectos adversos, 639
tuberculosis, 638
Ciclosporina, 85, 327-328, 656, 719-720
dislipidemia, 288
Ciclotiacida, 461
Cigarrillos, consumo, 118
Ciglitazona, 390
Cigoto, 660
Cilastatina, 632, 633c
Ciliados, 658, 659t
Ciliar, músculo, 145
Cimetidina, 213, 370, 370f
reacciones al fármaco, 437-438
Cinacalcet, 447
Cinaricina, 332t, 373
Cinasa(s), 39
de adhesión focal (cinasa AF), 70, 70f
5 dependiente de ciclina (CDK5), 489
dependientes de ciclina (cdk), 67
activación, 68f
ciclo celular, 69f
de repetición rica en leucina 2 (LRRK2), mutaciones del gen, enfermedad de Parkinson, 491
Cinconismo, 664
Cinética
de orden cero, 130
de primer orden, 127
de saturación, 130-131, 130f-131f
Cininas, 63, 225, 514, 515f
sistema, 80, 81f
respuesta inmunitaria innata, 80
Cininasa II, 225
Cininasas, 225
Cininógeno, 226c
de alto peso molecular, 225f
Cinoxacino, 620
CIP, familia (proteínas inhibidoras de cdk), 68
CIP2C9 + VKORC1, genotipificación, 141, 142f
CIP2D6, 141
Ciprasidona, 538, 563t-564t
Ciprofibrato, 290
Ciprofloxacino, 620c, 635, 637c
acción/efectos, 620
aplicaciones clínicas, 634c
antidiarreico, 377
aspectos farmacocinéticos, 636-637
espectro antibacteriano, 635-636
interacción farmacológica, 350
resistencia, 624
tuberculosis, 638
Ciproheptadina, 332t
tratamiento
de la migraña, 205t
del síndrome carcinoide, 206
Ciproterona, 431-432, 431c, 686-687
Circulación enterohepática, 122
Cirrosis (hepática)
efectos del etanol, 610
óxido nítrico, 243-244
Cirugía bariátrica, obesidad, 399
Cisaprida, 201
Cisplatino, 375, 682, 684
Cisteinil-leucotrienos, 346-348
antagonistas de receptores, 348, 349c, 350
Citalopram, 572, 574t-576t, 577, 579c
Citarabina, 684, 684c
acción, 684f
Citocinas, 226-229, 227t, 229c, 329-330, 451t
clasificación, 226-228
inhibición de la síntesis por virus, 644
receptores, 39, 40f
remodelado óseo, 441
Citocromo *c* oxidasa, 240
Citocromo P450 (CIP), sistema, 116, 657
Citoplasma, 616
Citoprotectores, 371
Citotóxicos, 676, 679
antibióticos, 679, 681t
teratogenicidad, 697t, 699
Citrato, 365
Cladribina, 684
Claritromicina, 635
acción/efectos, 636c
aplicaciones clínicas, toxoplasmosis, 669
aspectos farmacocinéticos, 635
espectro antimicrobiano, 635
interacción farmacológica, 350
tuberculosis, 638
Clasificación de células activadas por fluorescencia (FACS), 91-92, 93f
Clemastina, 332t
Clembuterol
acción, 187, 185t
uso deportivo, 705t, 707c
Clindamicina, 637
acción/efectos, 636c, 637
aplicaciones clínicas
Pneumocystis, 669
toxoplasmosis, 669
efectos adversos, 637
Clioquinol, 491
Clobazam
acción, 555
propiedades, 550t
Clodronato, 445
Clofacimina
acción/efectos, 640
efectos adversos, 640
lepra, 640, 640c
Clofarabina, 684
Clofibrato, 290
análogo, 390
Clometiazol, 487, 613
aplicaciones clínicas, insomnio, 544
Clomifeno, 429, 429c, 432
Clomipramina, 572, 579-580, 582c
características, 574t-576t
interacciones farmacológicas, 584c
Clonacepam, 543c
acción, 555
aplicación clínica, 541
características, 539t
propiedades, 550t
vía de administración, 555

Clonidina, 468, 469c
  acción, 185t, 577
  aplicación clínica
    dependencia
      del alcohol, 613
      de opioides, 603c
    trastorno por déficit de atención con hiperactividad, 592
  hipertensión, 277-278
Clopidogrel, 207, 208c, 210, 303
  angina inestable, 254
  aplicación clínica, 304
  efecto(s)
    de la adición al ácido acetilsalicílico, 304f
    adversos, 303-304
  farmacocinética, 132, 303-304
Cloral, hidrato
  aplicaciones clínicas, 544
  warfarina, 300
Clorambucilo, 682
  teratogenicidad, 699
Cloranfenicol, 620c, 634
  acción/efectos, 636c
  acetiltransferasa, 623, 634
  aplicaciones clínicas, 634c
  aspectos farmacocinéticos, 634
  efecto(s)
    adversos, 634, 693, 701, 702c
    de la edad, 135
  espectro antibacteriano, 634
  inactivación, 623
  resistencia, 624
Clordiacepóxido, 543c
  aplicación clínica, 613
  características, 539t
  dependencia del alcohol, 603c
Clorfenamina, 332t, 352
Cloroformo, 498
Cloroquina, 327, 661-662, 666c
  acción/efectos, 621
  administración, 663
  aplicaciones clínicas
    paludismo, 662-663
    quimioprofilaxis del paludismo, 661t
  efectos adversos, 663
  farmacocinética, 663
  fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, 326
  partición en grasa/tejidos, 108
  resistencia, 662
Clorpromacina, 491, 496-497, 562, 694
  acción, 562
  aplicaciones clínicas, 568c
    antiemético, 375
  características, 563t-564t
  efectos adversos, 566, 695c
  variación de la relación entre dosis y concentración plasmática, 568f
Clorpropamida, 388
Clortalidona, 363
Cloruro
  amónico, 365
  mercurioso, 1
  transporte, 65
    mecanismos, 65f
Clostridium, 627t
  difficile, 637
Clotrimazol, 655-656
Clozapina, 701
  acción, 562
  aplicaciones clínicas, 568c
  características, 563t-564t
  efectos adversos, 566
  HLA-DQB1*0201, 140
Coagulación
  factores, 306
    factor II, 297f
    factor V Leiden, 295-296
    factor Va, 294
    factor VII, 294
    factor VIIa, 294
    factor IX, 296
    factor IXa, 294
    factor X, 294
    factor Xa, 294
    factor XIa, 293
    factor XII, 294
    factor XIIa, 293
    factor XIII, 294-295
  sangre, 81f, 293-296, 296c
    afectación por fármacos, 301c
    cascada, 293-295, 295f
      fármacos implicados, 296-301
    defectos, 296-297
    respuesta inmunitaria innata, 80
Cocaetileno, 598
Cocaína, 469c, 590t, 592-593, 593c
  acción, 193t, 195, 195c
  anfetamina, 472
  aspectos farmacocinéticos, 593
  dependencia, 599t
  efectos
    adversos, 593, 697
    farmacológicos, 592-593
  estilo de vida, 703, 704t
  historia, 530
  propiedades, 532t
  sistema cardiovascular, 533
  SNC, 532-533
  uso crónico, dependencia y tolerancia, 593
  uso deportivo, 705t, 706
Coccidioides immitis, 654t
Ciprindol, 340
Codeína, 516, 518, 522t, 525
  acciones/efectos, 520
  aspectos farmacocinéticos, 521-524
  bioanálisis, 94, 94f
  estructuras, 516f
  motilidad digestiva, 377
  opiáceo, 517c
  tos, 353
  uso deportivo, 705t
Coeficiente de partición aceite:gas, 504
Coenzima A (CoA), 159f
Coenzima B_{12}, 312
Colágeno, especies, 70
Colchicina, 331, 408
Colecalciferol, 442
Colecistocinina (CCK), 367, 395t, 396-397
Cólera, toxina, 33
Coles de Bruselas, 118
Colesevelam, 290-291
Colesterol, 286
  colelitiasis, 378
  fármacos que inhiben su absorción, 290-291, 291c
  de lipoproteínas
    de alta densidad (HDL), 285
    de baja densidad (LDL), 285
  transporte, 286, 287f
Colestiramina, 329
  warfarina, 300
Cólico biliar, 378
Colina acetiltransferasa (CAT), 158-159, 489
Colinesterasa (ChE), 158-159, 175c
  distribución y función, 171-172
  fármacos inhibidores. *Véase* Anticolinesterasas
  plasmática, carencia, 138
  reactivación, 174-176
Colirio, 111
Colistimetato, 633c, 638
Colitis
  seudomembranosa, 637
  ulcerosa, 377, 607
Comensales, 615, 653
Compartimento(s)
  extracelular, distribución de fármacos, 113
  líquido corporal, 112-113, 112f
  modelo
    de compartimento único, 127-128, 127f-129f
    de dos compartimentos, 129-130, 130f
  pH, 103-104
Complejo
  «de ataque a la membrana», 80
  principal de histocompatibilidad (MHC), 83, 643
Complemento, sistema, respuesta inmunitaria innata, 80, 81f
Comportamiento, efecto(s)
  de los antipsicóticos, 568c
  del etanol, 609
Compuestos
  calcimiméticos, 447
  principales, 719
    búsqueda en el desarrollo de fármacos, 719-720
    optimización en el desarrollo de fármacos, 720
    productos naturales, 719-720
    teratogenicidad, 700
Concentración(es)
  alveolar mínima (CAM), 498-499
  de dianas, estrategia, 125
  efecto, 504
  fármaco, 125, 126f
  plasmática
    en estadio estacionario (C_{ss}), 132c
    máxima, 125
Concentración-efecto, curva, 9, 10f
Conducta alimentaria, control de circuitos neurológicos, 394-397
Conductos colectores, 357-360
Conivaptán, 280
Conjugados anticuerpo-fármaco, 115
Constricción pupilar, efectos de los opioides, 520
Constrictor de la pupila, 162-163
Contracción del músculo, 60-62, 63c
  cardíaco, 60-61
  esquelético, 60
  liso, 61-62
Contraligandos, neutrófilos, 81
Controles inhibidores descendentes, 511-512, 513f
Convulsiones
  ausencia, 548
  efecto adverso de las metilxantinas, 350
  generalizadas, 547-548
  parciales, 546-547
  tónico-clónicas, 547-548
Corazón, 247-264
  acciones de los agonistas de los receptores adrenérgicos, 184, 186f
  consumo de oxígeno miocárdico, 251-252
  control autónomo, 252-254, 253f, 254c
    parasimpático, 253-254
    simpático, 252-253
  efectos
    de los adrenoceptores, 179t
    del sistema nervioso autónomo, 146t
  fármacos que afectan al corazón, 255-263

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Corazón *(cont.)*
frecuencia, 247-250
control, 250
efectos
de los antagonistas muscarínicos, 164
de los glucósidos cardíacos, 259
ritmo, 247-250
efectos de los glucósidos cardíacos, 259
trastornos, 248-250
Corneocitos, 335-336
Cornezuelo del centeno, 435
alcaloides, 201-203, 202c
acciones, 202-203
aplicación clínica, 202
efectos adversos, 202-203
intoxicación, 201
propiedades, 202t
vasoconstricción, 271
Corte y empalme de genes, 224
Corteza suprarrenal, 408-415
Corticoesteroides
acción, 195
aplicaciones clínicas, choque, 281
asma, 348
comparación, 409t
exceso. *Véase* Cushing, síndrome
regulación, 406f
teratogenicidad, 697t. *véanse también* Esteroides suprarrenales; Mineralocorticoides
Corticosterona, 408-409
Corticotropina, efectos adversos, 701
Cortisol. *Véase* Hidrocortisona
Corynebacterium, 627t
Cotinina, 605
Cotransmisión, 149-151, 151f-153f
Cotransportador, 23
Cotrimoxazol, 617, 627
aplicación clínica, 627c, 634c
interferencia con la síntesis o la acción del folato, 630c
Pneumocystis, 669
toxoplasmosis, 669
Coxibs, 318, 319f, 324-325
efectos adversos, 323-324
CPA. *Véase* Células presentadoras de antígeno (CPA)
CPH. *Véase* Complejo principal de histocompatibilidad (MHC)
Crecimiento
efecto de las hormonas tiroideas, 420
toxicidad de los fármacos anticancerosos, 679
Creutzfeldt-Jakob, enfermedad (ECJ), 483t, 496, 708
hormonas del crecimiento, 405
variante (ECJv), 496
Crisantaspasa, 688
Cristal. *Véase* Metanfetamina
Crizotinib, 688
CRLR. *Véase* Receptor similar al receptor de calcitonina (CRLR)
Crohn, enfermedad, 377, 607
Cromoglicato, 348, 351
Cromogranina A, 180
Cromosomas, 516
Cryptosporidium, 377
CSF de macrófagos (M-CSF), 313f
CTOP, 518t
Cubierta bacteriana, 615
Cuerpo
estriado, 468
lúteo, 425, 426f
Curare, 109, 143, 167
Curva(s)
de función ventricular, 250-251, 251f
de unión, 8-9, 9f
Cushing, síndrome, 409, 413f
CXCR4, 645, 649

D

D-aminoácido oxidasa (DAAO), 560
D-serina
mediador en el SNC, 450
receptores NMDA, 457-458
Dabigatrán, 299
etexilato, 299
Dacarbacina, 682
Daclizumab, 329-330, 330t
Dactinomicina, 685, 685c
Daidcina, 612
Dale, principio, 147
Dalfopristina, 636c, 637
DAMGO, 518t
Danaparoide, 298
Danazol, 352, 432, 432f, 433c
acciones, 432
farmacocinética, 432
Dantroleno, 53, 170, 506, 557
Dantrón, 376
Dapsona
acción/efectos, 640
aplicaciones clínicas
paludismo, 662, 664, 666c
Pneumocystis, 669
efectos adversos, 640
estructura, 663f
lepra, 640, 640c
metabolismo, 139
rifampicina, 639
Daptomicina, 632
Darbepoetina, 313-314
Darifenacina, 158, 163-164
DARPP-32 (fosfoproteína de 32 kDa regulada por dopamina y AMPc), 470, 470f
Dasatinib, 141
Daunorubicina, 685
Db, gen, 394
DDT, 535
Debrisoquina, 194
Decametonio, 169
Decitabina, 684
Defectos monogénicos, terapia génica, 714-715, 716f
Defensinas, 78
Deferiprona, 310-311
Deferoxamina, 310-311
Degaralix, 686
Delirium tremens, 613
Demeclociclina, 408, 632
aplicación clínica, 633c
inhibición de la hormona antidiurética, 359
Denosumab, 447
Dependencia del uso, 56
Deporte, fármacos, 703-706, 705t, 707c
hormona del crecimiento humano, 405
Depresión, 449, 570
aplicaciones clínicas de los fármacos, 585c
cardíaca, efecto secundario de los antagonistas de los receptores β, 191
endógena, 570
fisiopatología, 573f
a largo plazo (DLP), 459
modelos animales, 573-577
naturaleza, 570
propagada cortical, 203
pruebas en humanos, 577
reactiva, 570
respiratoria, efecto de los opioides, 520
teoría(s), 570-572
monoaminérgica, 570-571, 572c
trastorno
bipolar, 570
unipolar, 570
Derivados de plantas, 680, 681t, 685-686
Dermatitis de contacto, 338
Dermatomicosis, 653
Dermis, 335, 337
Des-Arg9-bradicinina, 225, 514
Desapareamiento de bases, 620
Desarrollo
farmacéutico, 720
de fármacos, 718-722
aspectos comerciales, 721
biofarmacología, 721
desarrollo clínico, 718, 720-721
estudios
en fase I, 720
en fase II, 720-721
en fase III, 721
en fase IV, 721
desarrollo preclínico, 720
descubrimiento del fármaco, 718
estadios, 718-721, 719f
fase de descubrimiento, 718-720
búsqueda del compuesto principal, 719-720
optimización del compuesto principal, 720
selección de la diana, 718
perspectivas futuras, 721-722, 722f
fetal, 610-611
humano
efecto de las hormonas tiroideas, 420
véase también Crecimiento
químico, 720
Desensibilización
heteróloga, 36
homóloga, 36
fármaco, 17-18
Desflurano, 503, 506-507, 507c
características, 505t
efecto sobre el sistema respiratorio, 501
inducción y recuperación, 506
metabolismo, 506
propiedades farmacocinéticas, 506c
Desipramina, 572, 574t-576t, 579-580
aplicación clínica, 527
Desloratadina, 332t
Desmopresina, 366
Desmosomas, 335-336
Desogestrel, 429, 433
5´-desoxiadenosilcobalamina (ado-B_{12}), 312
2´-desoxitimidilato (DTMP), 683
2´-desoxiuridilato (DUMP), 683
Despolarización, bloqueo, 160-161, 161f, 169
Desvenlafaxina, 572, 581, 582c
Desviación despolarizante paroxística (DDP), 548f
Dexametasona, 414, 686, 689-690
antiemesis, 375
aplicaciones clínicas, 414c
prueba de inhibición, 414
Dexanfetamina, 590t, 591c
Dexibruprofeno, 318t
Dexketoprofeno, 318t
Dextroanfetamina, 589
Dextrometorfano, 487, 528
acciones/efectos, 520
tos, 353

Dextropropoxifeno, 518, 522t
Diabetes
  insípida
    diuréticos tiacídicos, 363
    hormona antidiurética, 407-408
    nefrogénica, 359-360
      ligada al cromosoma X, 136
    respuesta farmacológica, 136
  mellitus, 385-391
    fármacos, 391c
    insulinodependiente (DMID), 386
    tipo, 1, 386
    tipo, 2, 386
    tratamiento, 380-392
  modelos animales, 95
  no insulinodependiente (DMNID), 386
Diabetes Control and Complications Trial, 386
Diacepam, 503, 543c
  administración, 110, 555
  aplicación clínica, 541
  características, 539t
  efecto de la edad, 135, 135f
  farmacocinética, 542f
  propiedades, 550t
  selectividad de la subunidad α del receptor $GABA_A$, 540t
Diacilglicerol, 35
  lipasas (DAGL), 214, 233
Diamorfina, 516, 517c, 522t, 524-525
  administración, 598-600
  dependencia, 599t
Dianas de la acción farmacológica, 450-451
  desarrollo de fármacos, 718
  pruebas génicas relacionadas, 141
Diarrea del viajero, 377
Diazóxido, 363
Dibucaína, 138
Dicicloverina, 377
Diclofenaco, 318t
Dicloroisoprenalina, 190
Didanosina, 620, 647
Didrogesterona, 429
Dieta
  obesidad, 398. *véanse también* Apetito; Ingesta de alimento
Dietilamida del ácido lisérgico (LSD), 200, 231, 472, 590t, 595-596, 597c
  dependencia, 599t
Dietilcarbamacina, 118-119, 674
Dietilestilbestrol, 428, 686
Difenhidramina, 689-690
  aplicación clínica, insomnio, 544
Difenoxilato, 377
Dificultad respiratoria, síndrome, 242, 353
Diflos, 172, 174t, 175c
Difosfato
  de adenosina (ADP), 207, 208f
    acción/efectos, 208c
    mediador, 210
    plaquetas, 210
  de uridina (UDP), 617, 618f
    ácido glucurónico (UDPGA), 118
Difusión, 101
  acuosa, 101
  coeficiente, 101
  lípidos, 102-104, 102f
Digital, 96, 259
Digitálicos endógenos, 259
Digoxina, 53, 259
  absorción gastrointestinal, 109, 110f
  aplicaciones clínicas, 255t, 280
  dosis repetidas, 128
  efecto de la edad, 134
  eliminación fecal, 116
  eliminación/excreción, 123
  farmacocinética, 260
  interacción farmacológica, 137, 372
  verapamilo, 258
Dihidrocodeína, 525
Dihidroergotamina, 201
  acciones, 202
  efectos vasculares, 202
  propiedades, 202t
Dihidrofolato (FH_2), 311
Dihidrofolato reductasa, 311, 616-617, 624
  especificidad, 617t
Dihidroorotato deshidrogenasa, 329
Dihidropiridinas, 262
  canales de calcio, 51
  efectos adversos, 263
  receptores, 53, 60, 61f
  regulación de canales, 23
  vasodilatación, 272
Dihidropirimidina deshidrogenasa (DPYD), 141
Dihidropteroato sintetasa, 624, 627-629
Dihidroxifenilalanina (dopa), 179
3,4-dihidroxifenilglicol (DHPG), 182, 183f
Diloxanida, 667
  aplicaciones clínicas, amebiasis, 667, 667c
Diloxanida, furoato, aplicaciones clínicas, amebiasis, 667
Diltiacem, 258
  acción/efectos, 263
  interacción farmacológica, 350
  vasodilatación, 272
Dimaprit, 213
Dimetilarginina
  asimétrica (ADMA), 238, 242, 242f
  dimetilaminohidrolasa (DDAH), 242
Dimetilfenilpiperacinio (DMPP), 167c
Dimetiltriptamina, 597
2,5-dimetoxi-4-metilanfetamina (DOM), 597
Dinitrofenol (DNP), 399
Dinoprostona, 219c
Dinorfina, 518t
Dinucleótido
  de ácido nicotínico y adenina fosfato (NAADP), 53
  de flavina adenina (FAD), 237
  de nicotinamida y adenina (NAD), 611
  fosfato (NADPH), forma reducida, 237
Diphyllobothrium latum, 671
Dipipenona, 522t
Dipiridamol, 207-208, 258, 303
  vasodilatación, 261, 273
Dipivoxil, 647
Dipropiltriptamina, 597
Disbindina, 560
DISC-1, 560
Discinesia, 493
  tardía, 566
Diseminación de la infección, 340
Disfunción eréctil, 273, 436-438
  efecto secundario de los diuréticos tiacídicos, 363
  óxido nítrico, 244, 244f
Dislipidemia, 286-288, 287t, 288c, 292c
Dismenorrea, 436
Disociación de equilibrio, constante, 18
Disolventes orgánicos, dependencia, 599t
Disopiramida, 256t, 257
Dispositivos
  implantables revestidos, 115
  intrauterinos, 115
Distonías agudas, 566
Distribución de fármacos, 112-114, 114c
  alterada, 114
Disulfiram, 180
  acción/efectos, 612
  aplicación clínica, 603c, 611c, 613
Diuresis, efectos del etanol, 609-610
Diuréticos, 361-364, 365c
  acción sobre el túbulo distal, 362-363
  ahorradores de potasio, 364, 364c
  aplicaciones clínicas, 271-272
  de asa, 272, 361-362
    aplicaciones clínicas, 362c
    aspectos farmacocinéticos, 362
    efectos adversos, 362
  osmóticos, 364
  tiacídicos
    adaptación fisiológica, 18
    aplicaciones clínicas, 277, 279t, 363c
    efectos adversos, 363
    excreción, 363
  uso deportivo, 705t
División celular, 698
Diyodotirosina (DIT), 418
Dizocilpina
  acción, 560-561
  bloqueantes de los receptores NMDA, 458
DL_{50}, 99
Doble ciego, técnica, 97-98, 99c
Dobutamina, 252
  acción, 185t
  aplicaciones clínicas
    choque, 282
    insuficiencia cardíaca, 280
  efecto sobre la contracción miocárdica, 260
Docetaxel, 685-686
Docusato sódico, 376
Dolor
  canales TRP, 513-514
  mecanismos, 515c
    neurales, 509-515
  neuropático, 512-513, 515c, 527, 527c
    tratamiento, 557
  transmisión a centros superiores, 510
Domagk, Gerhard, 2
Domperidona, 375
  antiemesis, 375
  aplicaciones clínicas, 494
  barrera hematoencefálica, 112-113
  motilidad digestiva, 376
Donepecilo, 489, 490c, 490t
Dopa, 179
  descarboxilasa, 179
Dopamina, 177, 179-180, 374t, 468-472
  agonistas, aplicaciones clínicas, enfermedad de Parkinson, 494-495
  antagonistas, aplicación clínica, 375
  aspectos funcionales, 471-472
  cuerpo estriado, 468
  efectos conductuales, 471-472
  enfermedad de Parkinson, 471
  esquizofrenia, 560
  función neuroendocrina, 472
  inhibidor de la prolactina, 405
  metabolismo en el cerebro, 469f
  receptores, 470-471, 471t
    antagonistas, 470-471
    D_1, 470, 565
    D_2, 470, 560, 565
    D_3, 470, 565
    D_4, 470, 565
    D_5, 470, 565
    enfermedad de Parkinson, 471
    esquizofrenia, 565
  síntesis, 468
  sistemas motores, 471
  SNC, 472c

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Dopamina *(cont.)*
transmisión NANC, 149, 152t
transportador, 151
vasodilatación/vasoconstricción, 273
vómitos, 372, 472
Dopamina-β-hidroxilasa (DBH), 180
inhibición, 180
Dorzolamida, 111
Dosis repetidas, efecto, 128
Dosis-respuesta, curvas, 9, 93, 94f
Doxazosina
hipertensión, 278
hipertrofia prostática benigna, 366
Doxepina, insomnio, 544
Doxiciclina, 632
aplicación clínica, 633c
aspectos farmacocinéticos, 633
Doxorubicina, 685, 685c
DPDPE, 518t
Dracunculiasis, 671-672
Dracúnculo, 671-672
Dracunculus medinensis, 671-672
Drogas
consumo, 598-603. *véase también* Fármacos y drogas, dependencia; drogas y fármacos específicos
psicodélicas, 595
Dronabinol, 557
Dronedarona, 258
Droperidol, 375
Duloxetina, 538, 572, 574t-576t, 581, 582c, 586
aplicación clínica, 527
Duplicación génica, 622
Duteplasa, 306

E

EC_{50}/ED_{50}, 9
Eccema, 338
atópico, 338
tratamiento farmacológico, 336t
xerótico, 338
Echinococcus, 672
Eclampsia, 244
Econazol, 655-656
Ecotiofato, 172, 174t, 175c
Eculizumab, 308, 316, 316f
Edad
efecto sobre el metabolismo farmacológico, 135
excreción renal, 134, 135f, 135t
respuesta a fármacos, 134-135
variabilidad de la sensibilidad a los fármacos, 135
Edema, efecto de los antiinflamatorios no esteroideos, 320
Edrofonio, 172, 174t, 175c
Efalizumab, 329
Efavirenz, 647, 650c
Efectos
antipiréticos, antiinflamatorios no esteroideos, 320
secundarios extrapiramidales, 566, 567c
vasculares
alcaloides del cornezuelo del centeno, 202
óxido nítrico, 241
Efedrina, 194, 591
acción, 193t, 195c
interacciones farmacológicas, 137, 584, 584c
uso deportivo, 705t, 706, 707c
Eferencias sacras, 145
Eficacia
de los fármacos, 8, 12
intrínseca, 12
Eflornitina, 340, 668
Ehrlich, Paul, 2, 6
Eicosanoides, 214-218, 478-479
biosíntesis, 214
estructura, 214
vasoconstricción, 271, 272c
Eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HHS), 402, 573f
Ejercicio físico, 398
Elastasa neutrófila, 304
Elastina, 70
Electrocardiograma (ECG), 248
Electroencefalografía (EEG), 546, 547f
Electrólitos, 376
Elefantiasis, 671-672
Elementos de respuesta
a glucocorticoides (GRE), 412f
negativo (nGRE), 412f
hormonal (ERH), 43
Eletriptán, 205t
Eliminación (excreción), 123
definición, 116
expresada como aclaramiento, 126-127
fármacos y metabolitos, 122
fecal, 116
Eliprodilo, 458, 487
$E_{máx}$, 9
Embarazo
antiepilépticos, 557
efectos del consumo de tabaco, 607
respuesta farmacológica, 136
Embden-Meyerhof, vía, 616
Émbolos pulmonares recurrentes, 283
Emedastina, 332
Emprofilina, 349
Emricasán, 75
Emtricitabina, 647
Enadolina, 518t
Enalapril, 23, 274t
metabolismo, 119-120
Enalaprilato, 119-120
Enanismo hipofisario, 404-405
Encainida, 257
Encefalinas, 517
controles inhibidores descendentes, 511
vómitos, 372
Encefalopatía espongiforme, 496
bovina (EEB), 496
Endocannabinoides, 233-235, 233t, 234f, 235c, 399, 479
biosíntesis, 233-234, 234f
implicación patológica, 235
mecanismos fisiológicos, 235
terminación de la señal, 234
Endoperóxidos, 214-217
Endoprótesis, 115
β-endorfina, 518t
Endorfinas, 517
Endotelina, 268-269, 268t
biosíntesis, 268, 268f
descubrimiento, 268
funciones, 269, 269f
receptores, 268-269, 269t
secreción, 268
vasoconstricción, 272, 272c
Endotelio
disfunción, 285
hemostasia y trombosis, 295-296
lesión, 285
movimiento de fármacos, 101
vascular, 266-269, 266f
angiogénesis, 267
endotelina, 268-269, 268t
Endotoxina, 626
Enfermedad(es)
anticoagulantes orales, 300
arterial coronaria, 303
ateromatosa, 285, 288c
factores de riesgo, 285, 286t
prevención, 288-289
autoinmunitaria, 327
cardíaca isquémica, 254-255
efectos
del consumo de tabaco, 606-607
del etanol, 610
granulosa crónica, ligada al cromosoma X, 714-715
hepática, warfarina, 300
inflamatoria, tratamiento, 330t
intestinal
crónica, fármacos, 377-378
inflamatoria (EII), 377-378
macrovascular, diabetes mellitus, 385-386
modelos animales, 94-96, 95c
neurodegenerativas, 482-497
muerte neuronal, 482-486
plegamiento anómalo y agregación de proteínas, 482, 483c, 483f, 483t
por priones neurodegenerativas, 496-497
pulmonar obstructiva crónica (EPOC), 353
agravamientos agudos, 353
características clínicas, 352
efectos del consumo de tabaco, 607
óxido nítrico, 244
patogenia, 352
tratamiento
aspectos específicos, 353
principios, 353
por reflujo gastroesofágico (ERGE), 367
respuesta farmacológica, 136
«del sueño», 667
del suero, 89
vascular periférica, 282, 606-607
Enflurano, 507
características, 505t
metabolismo, 507
Enfuvirtida, 649, 651, 651c
Ensayos
clínicos, 96-100, 97f, 99c
balance de beneficios y riesgos, 99-100, 100c
controlado y aleatorizado, 97
errores, 98
evitación del sesgo, 97-98
medición de resultados, 98
metaanálisis, 99
placebos, 99
potencia, 98
tamaño de la muestra, 98
paralelos, 94, 94f
Entacapona, 493
Entamoeba histolytica, 666
Entecavir, 647
Enterococcus, resistencia, 624
Enuresis, 366
nocturna, 366
Enzima(s), 23, 23f
de conversión
de la angiotensina (ECA), 225, 267
acción, 276f
aplicaciones clínicas, 275c
hipertensión, 276-279, 279t
efectos
adversos, 275-276, 695
farmacológicos, 275

infarto de miocardio, 255
insuficiencia cardíaca, 280
inhibidores
causantes de angioedema, 352
insuficiencia renal, 363
prevención de la enfermedad ateromatosa, 288
teratogenicidad, 697t, 698-699
vasodilatación, 274t, 275-276, 275f
de la interleucina 1 (ECI-1), 253f
hepática del citocromo P450, 434
de inducción, 119
interacciones causadas
por inducción, 120, 121t
por inhibición, 120-122, 121t
microsómicas, 116, 119
Eosinófilos, respuesta inmunitaria innata, 83
Eotaxina, 227t
Epibatidina, 165, 529, 605
Epidermis, 335, 337
Epidermophyton, 653
floccosum, 654t
Epilepsia
características, 546
jacksoniana, 547
mecanismos neurales, 548
modelos animales, 548
naturaleza, 546-548, 547f, 549c
psicomotora, 546
síndrome de Lennox-Gastaut, 548
tipos, 546-548
convulsiones
generalizadas, 547-548
parciales, 546-547
Epinastina, 332
Epirubicina, 685
Eplerenona, 363, 415
aplicaciones clínicas, 280, 364c
aspectos farmacocinéticos, 363
efectos adversos, 363-364
vasodilatación, 274t
Epoetina, 313-314
aplicaciones clínicas, 315c
Epoprostenol, 219c, 282, 304
Eptifibatida, 304
Equilibrio
acidobásico, 360
de sales, 361
Equinocandina B, 655
Equinocandinas, 654-655
Erector del pelo, músculo, 336-337
Ergocalciferol (D_2), 442, 446
Ergometrina, 435, 436c
acciones, 202
propiedades, 202t
Ergosterol, 621, 655
Ergotamina, 187
acciones, 202
efectos
adversos, 202-203
vasculares, 202
propiedades, 202t
tratamiento de la migraña, 205t
Eribulina, 686
Eritrocitos, 308
Eritromicina, 620c, 635
acción/efectos, 636c
aspectos farmacocinéticos, 635
espectro antimicrobiano, 635
interacción farmacológica, 350
resistencia, 623
Eritropoyetina, 308, 312-315, 315c, 711
aplicación clínica, 314
efectos adversos, 314
uso deportivo, 705t, 706, 707c
Erlotinib, 75, 688, 688c
Ertapenem, 632
Erupción serpiginosa, 672
Escherichia, 627t
coli, 377
Escitalopram, 572, 574t-576t, 577, 579c
Esclerosis
lateral amiotrófica (ELA), 483t, 486, 485f
múltiple, 557
Escólex, 673
Escopolamina, 163-164, 375
Escualeno epoxidasa, 656-657
Eslicarbacepina, 552-553
Esomeprazol, 370
Espacio periplásmico, 626
Espasmolíticos, 377
«Especial K», 596
Especies reactivas del oxígeno (ERO), 486, 694
Espermidina, 458
Espermina, 458
Espiramicina, 635
Espironolactona, 260, 361, 363, 415
aplicaciones clínicas, 364c
insuficiencia cardíaca, 280
aspectos farmacocinéticos, 363
efectos adversos, 363-364
vasodilatación, 274t, 277-278
Esporozoos, 658, 659t
Espundia, 668
Esquistosomiasis, 671
Esquizofrenia, 449
base neuroanatómica y neroquímica, 560-562
dopamina, 468
etiología, 560-562
factores
ambientales, 560
genéticos, 560
función cognitiva, 559
naturaleza, 559-562, 562c
patogenia, 560-562
síntomas
negativos, 559
positivos, 559
Esquizontes, 659c
Estabilizadores del estado de ánimo, 586, 588c
Estado(s)
asmático, 345, 352
epiléptico, 548
hipotensores, fármacos vasoactivos, 281-282
Estatinas, 282c, 285, 289-290
acción/efectos, 289
aplicaciones clínicas, 290c
efectos adversos, 289-290
farmacocinética, 289
Estavudina, 647
Esterasa C1, 352
Estereoselectividad, 118
Esterilidad, toxicidad de los fármacos anticancerosos, 679
Esteroides, 451t
anabólicos, 431
androgénicos, uso deportivo, 705t, 707c
anestésicos, 498
cardiotónicos (ECT), 259
efectos del etanol, 612
sexuales, 425
suprarrenales, 403, 410
acciones
no deseadas, 413-414, 415c
sobre las células inflamatorias, 413
antiinflamatorios, 412-413
aplicaciones clínicas, 414c
efectos de retroalimentación negativa sobre la hipófisis anterior y el hipotálamo, 412
exceso, 444
farmacocinética, 414, 415c
inmunodepresores, 412-413
liberación, 406f, 410, 411f
mecanismo de acción, 410, 412f, 414c
metabólicos
óseo, 443
y sistémicos, 411-412
perspectivas futuras, 415-416
síntesis, 406f, 410, 411f
tratamiento sustitutivo, 415. *véanse también* Esteroides suprarrenales; Mineralocorticoides
uso deportivo, 706
Esteroles, 615
Estilbestrol, teratogenicidad, 697t, 698
Estilo de vida, fármacos, 703-707, 704c
clasificación, 703
definición, 703
habitualmente utilizados, 704t
Estimulación
cerebral, tratamientos, 585
magnética transcraneal (EMT), 585
Estimulantes
psicomotores, 453t, 589-595
aplicaciones clínicas, 452
dependencia, 599t
uso deportivo, 705t, 706, 707c
Estiripentol, 556
Estradiol, 428
17-β-estradiol, 428
Estramonio, 163-164
Estramustina, 682
Estrato
basal, 335-336
córneo, 335-336
espinoso, 335-336
lúcido, 336
Estreptocinasa, 304-307
eficacia, 303f
Estreptograminas, 628t, 637
acción/efectos, 636c
Estreptomicina, 626, 634, 639c, 719-720
acción/efectos, 636c
resistencia, 624
tuberculosis, 638
Estrés, 113
oxidativo, 486, 486c
postraumático, trastorno, 536
Estrías grasas, 285
Estricnina, 465
uso deportivo, 706
Estriol, 428
Estrógenos(s), 405, 425, 427c, 428-429, 429c, 686
acciones, 428
metabólicas, 428
antiactividad androgénica, 431-432
antidepresivo, 584
aplicaciones clínicas, 429c
aspectos farmacocinéticos, 428
ciclo menstrual, 428
compuestos relacionados, 445-446
efecto(s)
adversos, 428
exógeno, 428
mecanismo de acción, 428
metabolismo óseo, 443
moduladores de receptores, 428-429
preparaciones, 428
prevención de la enfermedad ateromatosa, 288
receptor, 44t

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Estrógenos(s) *(cont.)*
retroalimentación negativa en la hipófisis anterior, 425
rifampicina, 639
teratogenicidad, 697t
tratamiento de sustitución. *Véase* Hormonoterapia sustitutiva
vías
de administración, 111
biosintéticas, 427f
Estrona, 428
Estroncio, 446
Estudios farmacológicos, en humanos, 96
Etambutol, 639, 639c
efectos adversos, 639
Etanercept, 329, 330t, 710, 710t
Etanol, 698
acción, 553
aspectos farmacocinéticos, 611-613
factores genéticos, 612
metabolismo, 611-612, 612f, 613c
y toxicidad del metanol y el etilenglicol, 612-613
cinética de saturación, 130
contenido en las bebidas, 608
dependencia, 599t, 608-614
abordajes farmacológicos, 613
disfunción eréctil, 437
distribución, 113
efectos farmacológicos, 608-611, 611c
ateroesclerosis, 610
conductuales, 609
desarrollo fetal, 610-611
función plaquetaria, 610
hígado, 610
metabolismo lipídico, 610
neuronas del SNC, 608-609
neurotoxicidad, 609
otros sistemas, 609
inducción de enzimas microsómicas, 119
metabolismo, 118
secreción de hormona antidiurética, 359
síndrome de abstinencia, 613
teratogenicidad, 697t
tolerancia, 18, 613
vasodilatación, 273
Etaquina, 665
Éter
características, 505t
inducción y recuperación, 504
Etidronato, 444f, 445
Etilenglicol
metabolismo, 612-613
toxicidad, 119-120, 612-613
Etinilestradiol, 122, 428, 433
Etinodiol, 429, 433
Etodolaco, 318t
Etomidato, 502, 502t, 503c
Etopósido, 686, 686c
Etorfina, 525
Etoricoxib, 318t, 324-325
Etosuximida, 263, 554, 556c
acción, 552
isoniacida, 638
propiedades, 550t
Etretinato, teratogenicidad, 700
Eucariotas, 615
Euforia, efecto de los opioides, 519-520
European Medicines Evaluation Agency, 720
Exantemas, 700
Excitación, 54-60
Excitotoxicidad, 51-52, 484, 485f, 486c
Exenatida, 390
Exendina, 4, 390
Exocitosis, 63-64, 63f
Exón, 137
Expresión
génica, 577
control, 714
sistema, 709
Éxtasis.
verde, 597
véase también Metilendioximetanfetamina (MDMA)
Extremidades frías, efecto secundario de los antagonistas de los receptores β, 192
Ezetimiba, 291, 291c

F

FACS. *Véase* Clasificación de células activadas por fluorescencia (FACS)
Factor(es)
activador
de plaquetas (PAF), 214, 220, 221c
acciones, 220
biosíntesis, 220
función en la inflamación, 220
de la proteasa de apoptosis 1 (Apaf-1), 73
de células madre (SCF), 313f
de crecimiento, 222
asma, 348
ciclo celular, 67
dependiente de plaquetas (PDGF), 69-70
desarrollo de cáncer, 677, 677f
efecto, 70f
endotelial vascular (VEGF), 69-70, 101-102, 267, 687
derivado de glándulas endocrinas (EG-VEGF), 101-102
epidérmico (EGF), 39, 69-70, 687
fibroblástico (FGF), 69-70
hematopoyético, 312-315, 313f, 315c
hipertensión, 276-277
inhibición de la neurodegeneración, 491
interacciones con células y matriz extracelular, 69-70, 71c
mediadores en el SNC, 450
nervioso (NGF), 39, 484-485
aplicaciones clínicas, 529
facilitación central, 510
seudoinsulínico (IGF), 440f
seudoinsulínico 1 (IGF-1), 404-405, 439-441, 440f
transformante (TGF), 39
transformante (TGF) α, 227t
transformante (TGF) β, 69-70, 439-441, 440f
epigenéticos, 676
estimuladores de colonias (CSF), 39, 308, 314-315
administración, 315
aplicaciones clínicas, 315c
efectos adversos, 315
de granulocitos, 315c
de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), 657
de hiperpolarización derivados del endotelio (EDHF), 267
inhibidor de la liberación de prolactina (PRIF), 404t, 405f
iniciador apoptósico (AIF), 72
intrínseco, 312
liberador
de corticotropina (CRF), 403
de hormona del crecimiento (GHRF), 403
de prolactina (PRF), 404t, 405f
natriurético auricular, 41c
de necrosis
tumoral (TNF), 72, 72f, 710
tumoral (TNF) α, 228
acción/efectos, 227t
obesidad, 398
respuesta inmunitaria innata, 79
tumoral (TNF) β, 227t
neurotrófico(s), 449-450, 451c
derivado del cerebro (BDNF), 461, 484-485
depresión, 571
facilitación central, 510
nuclear kappa B (NFκB), 41
relajante derivado del endotelio (EDRF), 237, 238f, 267
de transcripción (TF), 412f
activados por ligandos, 43
véase también Receptores nucleares
Factor XII, 80
Famciclovir, 114-115, 649c-650c
Famotidina, 370
Fármaco(s)
ácidos
débiles, 103-104, 103f-104f
excreción, 123
ionización, 123
unión, 106-107
adaptación fisiológica, 18
afinidad, 8
antagonismo, 15-17
tipos, 17c
antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME), 326-327
básicos
débiles, 103-104, 104f
excreción, 123
ionización, 123
unión, 106-107
candidatos, 720
concentración y efecto, 9-10
definición, 1
desensibilización, 17-18
dianas, 6
y drogas, dependencia, 599f, 600-601, 602c
abordajes farmacológicos, 602t, 603
administración, 598-600
dependencia
física, 601
psicológica, 601, 601f
efecto nocivo, 600
mecanismos, 602-603
recompensa inducida, 600-601
términos, 599t
vías de recompensa, 600-601. *véanse también* fármacos específicos
efectos, 20, 20c
eficacia, 8
especificidad, 7-8
interacciones de los receptores, 8-10
aspectos cuantitativos, 18-20
metabolismo alterado, 18
movimiento de moléculas a través de las barreras celulares, 101-106, 107c
neuroactivos, 450-451
noótropos. *Véase* Función cognitiva, fármacos potenciadores
oxidado, 117f
profiláctico causal, 662
reacción de unión, 18-19
receptores, 6-7
resistencia, 17
respuesta
inicial y tardía, 20f
máxima, 9

sinergia, 15-17
tolerancia, 17-18
uso, 598-603, 599f
vasoactivos, 271-276, 271t
aplicaciones clínicas, 276-283, 279t
trastornos clínicos, 282c
Farmacocinética, 125-132, 132c
aplicaciones, 125-126, 132c
cinética de saturación, 130-131, 130f-131f
definición, 125-126
eliminación de fármacos expresada como aclaramiento, 126-127
limitaciones, 131-132
modelo(s)
de compartimento único, 127-128, 127f-129f
complicados, 128-131
dos compartimentos, 129-130, 130f
población, 131
procesos físicos subyacentes, 101-108. *véanse también* fármacos individuales; parámetros individuales
Farmacodinamia, 125
Farmacoeconomía, 4
Farmacoepidemiología, 4
Farmacogenética, 4, 133, 140c
Farmacogenómica, 4, 133-142, 140c
Farmacología, 1-5
actualidad, 3-4, 4f
desarrollo, 3f
método y medición, 91-100
orígenes y antecedentes, 1-2
siglos xx y xxi, 2-4
Fas, receptores, 72, 643
Fase M, ciclo celular, 68
Fase S del ciclo celular, 68
Fat, gen, 394
Fatiga
efecto secundario de los antagonistas de receptores β, 192
tetánica, 170
Felbamato, 555
propiedades, 551t
Felipresina, 533
Fenacetina, 322
Fenciclidina, 502, 595-596, 597c
acción, 560-561
bloqueante de los receptores NMDA, 459
Fenelcina, 572, 574t-576t, 582-583, 584c
Fenfluramina, 399
uso deportivo, 706
Fenilalquilaminas, 262
Fenilbutazona, 701
Fenilefrina, 12
acción, 185t
aplicaciones clínicas, 437
Feniletanolamina *N*-metiltransferasa (FNMT), 180, 467
Fenindiona, 299
Fenitoína, 434
acción, 552
antagonismo farmacocinético, 15-17
aplicaciones clínicas, 553-554, 556c
aspectos farmacocinéticos, 553, 553f
cinética de saturación, 130
distribución, 113
efectos adversos, 554, 694, 702c
embarazo, 557
hipersensibilidad, 140
interacción farmacológica, 350
isoniacida, 638
propiedades, 550t
teratogenicidad, 697t, 698, 700
Fenobarbital, 554-555, 612
acción, 549-553
aspectos farmacocinéticos, 554
efectos adversos, 554-555, 697
propiedades, 550t
receptores nucleares, 44
Fenofibrato, 290
Fenoldopam, 277-278
Fenoprofeno, 318t
Fenoxibenzamina, 187-189, 188t, 195
Fenoximetilpenicilina, 630, 630c
Fentanilo, 111, 516, 517c, 522t, 525
estructuras, 516f
Fenticonazol, 655
Fentolamina
acción, 187-189, 188t
aplicaciones clínicas, 437
Feocromocitoma, 189
Ferritina, 309
Fexofenadina, 332t
FGF. *Véase* Factor de crecimiento fibroblástico (FGF)
Fibratos, 290
aplicaciones clínicas, 290c
efectos adversos, 290
receptores nucleares, 44
Fibrilación
auricular, 248-249
ventricular, 248
Fibrina, 293
Fibrinógeno, 293
Fibrinólisis, 304-307, 305f, 306c
antifibrinolíticos, 307
fibrinolíticos, 304-307
aplicación clínica, 306, 306c
contraindicaciones, 306
efectos adversos, 306
Fibromialgia, 527
Fibronectina, 70
Fibrosis quística, 708, 712, 714-715
Fijación de membranas, técnica de grabación, 27, 30f
Filarias, 671-672, 673t
Filgrastim, 314
Filtración glomerular, 122, 355-356
efecto de la edad, 134
Finasterida, 340
actividad androgénica, 431c, 432
aplicaciones clínicas, 366
Fisostigmina, 143, 165, 172, 174t, 175c
Fitomenadiona, 296-297
FKBP (proteína de unión a FK), 328
Flagelados, 658, 659t
FLAP (proteína de activación de la 5-lipooxigenasa), 218-219
Flavopiridol, 75
Flebótomo, hembra, 668
Flecainida, 60-61, 256t, 257
Fleming, Alexander, 626
Flucitosina, 656
Flucloxacilina, 630, 630c, 633c
Fluconazol, 655-656
efectos adversos, 656
interacción farmacológica, 350
Fludarabina, 684, 684c
Fludrocortisona, 415, 415c
Flujo
salida
craneal, 145
simpático toracolumbar, 144-145
sanguíneo coronario, 251-252, 252c
control
neural y humoral, 252
vascular, 251-252
factores físicos, 251, 252f
Flumacenilo, 503, 540-541, 543c, 609
selectividad de la subunidad α del receptor $GABA_A$, 540t
Flunitracepam, 541
selectividad de la subunidad α del receptor $GABA_A$, 540t
Fluoroquinolonas
acción/efectos, 620
véase también Quinolonas
Fluorouracilo, 23, 684, 684c
acción, 684f
absorción intestinal, 109
5-fluorouracilo (5-FU), 141, 656
Fluoxetina, 472, 474, 475c, 538, 572, 577, 579c
aplicación clínica, 586
características, 574t-576t
efectos adversos, 578-579
Flupentixol
aplicaciones clínicas, 568c
características, 563t-564t
decanoato, 568c
Flupirtina, aplicaciones clínicas, 529
Fluracepam, 539t
Flurbiprofeno, 318t
Flutamida, 431-432, 431c, 687
Fluticasona, 351
Fluvoxamina, 572, 574t-576t, 577, 579c
Fobias, 536
Focomelia, 699
Folato
acción/efectos, 616-617
antibacterianos que interfieren, 626-630, 630c
antipalúdicos que afectan al metabolismo, 664-665
síntesis de antibacterianos que interfieren, 626-630, 630c
Folato, antagonistas, 683-684, 684c
teratogenicidad, 697t, 699
Folcodina
acciones/efectos, 520
tos, 354
Folículos pilosos, 336-337
Folitropina, 433
Fomepizol, 613
Forbol ésteres, 35
Formaldehído, 607, 613
Formil-FH_4 (tetrahidrofolato de formilo), 312
Formoterol
asma, 348, 349c
enfermedad pulmonar obstructiva crónica, 353
Formulación, 109
Forskolina, 33
Fosaprepitant, 375
Foscarnet, 620c, 649
Fosfatasas, 39
Fosfatidiletanolamina (PE), 234f
Fosfatidilinositol (PI), ciclo, 36f
bisfosfato (PIP_2), 34-35, 35f
Fosfatidilinositol-3-cinasa (PI_3), 41
Fosfatos
huesos, 439
metabolismo, 441
preparaciones, 365-366
Fosfenitoína, 487
Fosfodiesterasa, inhibidores, 437-438
aplicación clínica, disfunción eréctil, 436-438, 437f
aspectos farmacocinéticos, 437-438
efecto(s)
adversos, 438
sobre la contracción miocárdica, 260
interacciones farmacológicas, 437-438
mecanismo de acción, 437, 437f
tipo V, 243
vasodilatación, 273

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Fosfodiesterasas (PDE), 33-34
Fosfoinosítido, sistema, 34-35
Fosfolipasa A_2, 214
  sensible a ATP-insensible a Ca^{2+} (SAIC), 382
Fosfolipasa C, 34-35, 214
Fosfolipasa Cβ (PLCβ), 34-35
Fosfolipasa D, 214
Fosfolipasas, 382
Fosfolípidos
  escisión, 478
  mediadores derivados, 214c, 216f
Fosforamidón, 268
Fosforilación, 39, 222
  receptores, 17
  transducción de señal, 42c
Fosfotioato, análogos, 716
FPR (receptor de péptido formilo), familia, 78-79
Fracción, 127
Frank-Starling, ley, 250
Frovatriptán, 205t
Fuerza de cizallamiento, 237-239
Fulvestrant, 686
Fumarato, 310
Función
  de activación 1 (AF1), 43
  de activación 2 (AF2), 43
  cognitiva, fármacos potenciadores, 453t, 594-595
  tubular renal, 360c
«Funcionalización», 116
Fungicidina, 655
Fura-2, 50
Furosemida, 361, 362f
  efecto de la enfermedad, 136
  excreción, 360
  uso deportivo, 705t

G

G_0, fase del ciclo celular, 67
G_1, fase del ciclo celular, 67
G_2, fase del ciclo celular, 67
GABA (ácido γ-aminobutírico), 462-465, 465c-466c, 673
  almacenamiento, 462
  cerebro, 454
  efecto de los antiepilépticos, 549
  función, 455f, 462
  síntesis, 462
  receptores, 462-463, 463f
    estructura, 456f, 462-463
    farmacología, 462-463
    fármacos que actúan sobre los receptores, 464-465
  transaminasa, 462
  transmisión NANC, 149, 152t
  transportadores, 151
$GABA_A$
  extrasináptico, 462-463, 463f
  receptores, 462-465, 463f
    efecto(s)
      de los anestésicos generales, 464-465, 499
      de los antiepilépticos, 549
      del etanol, 608-609
    estructura, 456f, 462-463
    farmacología, 462-463
    fármacos que actúan sobre los receptores, 539, 539f
    modulación presináptica, 149
    principales sitios de acción de los fármacos, 457f
    sitios de acción de los fármacos, 457f
$GABA_B$, receptores, 462-463, 463f, 465
  estructura, 456f, 462-463
  farmacología, 462-463
Gabacina, 464
Gabapentina, 527c, 555
  acción, 549, 552
  aplicaciones clínicas
    ansiedad, 538
    dolor neuropático, 527, 527c
  canales iónicos, 23
  propiedades, 551t
Gaboxadol, 463
Galamina, 158
Galanina, 509
Galantamina, 489, 490c, 490t
Ganado vacuno transgénico, 710
Ganaxolona, 556
Ganglios
  autónomos, 144
  bloqueantes, 165-167
    aplicaciones clínicas, 165-166, 277
    efectos, 166-167, 167c
  estimulantes, 165
  fármacos que afectas a los ganglios, 165-170
  pélvicos, 145
  prevertebrales, 144-145
Gasto
  cardíaco, 250
  energético, control, 397
Gastrina, 368-369
Gastrina-ECL-células parietales, eje, 369
GDP (difosfato de guanosina), 30-31
Gefitinib, 75, 134, 688
Gemcitabina, 684
Gemeprost, 219c, 436c
Gemfibrocilo, 290
Gen(es)
  ahorradores, 393
  influencia en la farmacocinética, 133
  medicina personalizada, 133
  mutación, 137
  obesidad, 398-399
  polimorfismos, 138
  supresores tumorales, 677
  transfectados, 714
  vasculares, transferencia, 715-716
Gene Therapy Review, 714
Genisteína, 428
Gentamicina, 134, 634
  acción/efectos, 636c
  distribución, 113
  espectro antibacteriano, 634
Gepirona, 543
Gestodeno, 118-119, 429, 433
Giardia, 377
  lamblia, 669
Giardiasis, 669
Gigantismo, 405
Ginkgo, extractos, estilo de vida, 703
Glándulas
  ecrinas, 335, 337
  endocrinas, células, excitación, 54
  salivales, 145
  sebáceas, 336-337
  sudoríparas, 145, 335-337
Glaucoma, fármacos
  causantes, 162-163
  utilizados, 163t
Glibenclamida, 388, 389t
Glicerofosfolípido (GPL), 234f
Glicerol, 376
Glicina, 454, 465, 465c-466c
  receptor, 465, 609
  transportadores, 151, 465
Glipicida, 388, 389t
Gliptinas, 391
Globulina
  hiperinmunitaria, 650
  de unión
    a corticoesteroides (CBG), 414
    a tiroxina (TBG), 420-421
β-globulina, 106-107
Glomérulo, 355
Glosofaríngeos, nervios, 145
Glucagón, 380, 381t, 384
  acciones, 384
  aplicaciones clínicas, 385c
  efecto sobre la contracción miocárdica, 260
  función en la regulación del peso corporal, 395t
  hipoglucemia, 384
  secreción, 384
1,3-β-glucano, 655
Glucemia
  efecto de las hormonas, 381t
  páncreas endocrino, 384c
Glucocinasa, 391
Glucocorticoides, 329, 340, 351, 351c-352c, 374t, 377, 381t, 410c, 686, 687c
  acciones y mecanismo, 351
  efectos adversos, 351
  véase también Esteroides suprarrenales
Glucofosfatidilinositol (GPI), 315
Glucógeno sintasa
  cinasa 3 (GSK3), 587
  cinasa 3β, 489
Glucólisis, 382
Gluconato, 310
Glucopéptidos, 628t, 632, 633c
Glucoproteína (GP), 302f
Glucoproteína IIB/IIIA, antagonistas de receptores, 304
Glucoproteínas P, 122, 260, 452, 689
  transportadores, 106, 674
Glucosa
  6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), 137
    carencia, 133-134, 137
  tolerancia alterada, 363
α-glucosidasa, inhibidores, 390
Glucósidos cardíacos, 259-260
  acción/efectos, 259, 259f
  aplicaciones clínicas, 260c, 280
  aspectos farmacocinéticos, 260
  efectos del potasio extracelular, 260
  mecanismo, 259
Glucosilación, 222
Glucuronato, reacción de conjugación, 118f
Glut-2, 382
Glut-4, 382
Glutamato, 454-461
  antagonistas, aplicaciones clínicas, 529
  efectos del etanol, 609
  esquizofrenia, 560-561
  excitotoxicidad, 459, 484
  plasticidad sináptica, 459
  potenciación a largo plazo, 457f, 459
  receptores
    agonistas, 456f, 461
    fármacos que actúan sobre los receptores, 459-461
    ionótropos, 27, 455-459, 456t
      agonistas y moduladores positivos, 461
      antagonistas y receptores negativos, 456t, 459-461
      propiedades, 456t
    metabótropos, 458-459, 459t, 460f
      agonistas y moduladores negativos, 461
      antagonistas y moduladores positivos, 459t, 461

moduladores
negativos, 456t, 459-461
positivos, 461
subtipos, 455-459, 457f
SNC, 450, 454
transporte, 454-455, 455f
vía nociceptiva, 510, 511f
Glutamina, 454
transporte, 454-455, 455f
Glutatión (GSH), 118
agotamiento, 694
GMP cíclico (GMPc), 237, 240, 273
Golimumab, 330t
Gonadorelina, 432, 433c
Gonadotropina(s), 432-433
análogos, 432-433
aplicación clínica, 433
coriónica humana (HCG), 425-426, 427c
aplicación clínica, 433
farmacocinética, 433
preparaciones, 433
farmacocinética, 433
preparaciones, 433
Gonadótropos, 402
Goserelina, 432, 686
Gota, 330-331, 331c
GPCR cinasas (GRK), 36
Graaf, folículo, 425
Gram, tinción, 616, 626
Granisetrón, 375, 473, 689-690
Grasas, metabolismo, 382t
Graves, enfermedad, 421
Gregory, James, 2
Grelina, 395t, 396-397
Griseofulvina, 655
efectos adversos, 655
farmacocinética, 655
GSSG, 694
GTP (trifosfato de guanosina), 30-31
Guanetidina, 194
acción, 193t
aplicaciones clínicas, 423
Guanfacina, 592
Guanidinio, ión, 535
Guanilato ciclasa, 41, 240, 478
Guvacina, 462

H

1H-[1,2,4]-oxadiazol-[4,3-α]-quinoxalina-1-ona (ODQ), 240
Haemophilus, 627t, 632
Hageman, factor, 224-225, 294
Haloperidol, 375, 562
aplicaciones clínicas, 568c
características, 563t-564t
distribución, 113
Halotano, 506-507, 507c
características, 505t
efecto sobre el sistema respiratorio, 501
efectos adversos, 694-695, 695c, 701, 702c
inducción y recuperación, 504-506
metabolismo, 507
propiedades farmacocinéticas, 506c
Hapteno, 700
Hashimoto, tiroiditis, 421
Haz prosencefálico medial, 467
Helicobacter, 627t
pylori, 369, 371
Helmintiasis, 671
Helmintos
«destructores de tejidos», 672
infestaciones, 671-672
tratamiento. *Véase* Antihelmínticos
Hematínicos, fármacos, 309-312
Hematófago, 672
Hematopoyesis megaloblástica, 311
Hemicolinio, 170, 171c
Hemo, 240
Hemocromatosis, 310
Hemofilia B, 296
Hemoglobina, 309
Hemoglobinopatías, 708
Hemoglobinuria nocturna paroxística (HNP), 315, 316f
Hemorragia
efecto adverso de la heparina, 298
subaracnoidea (HSA), 269f
Hemosiderina, 309
Hemostasia, 293-307, 295c
Hemostáticos, 307
Henderson-Hasselbalch, ecuación, 103
Henle, asa, 357-358
Heparano sulfato, 295-296
Heparina (incluidas las heparinas de bajo peso molecular), 297-299
administración, 298
aspectos farmacocinéticos, 298
compartimento de plasma, 113
dosis repetidas, 128
efectos adversos, 298-299, 701
eliminación/excreción, 22
mecanismo de acción, 298, 298f
Hepatotoxicidad, 300, 693-695, 695c
paracetamol, 324
HER2 (receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano), 141, 687
Herceptina, 687, 711
HERG (gen humano relacionado con el gen éter a go-go), 59-60
Heroína, 522t, 524-525
estructuras, 516f
véase también Diamorfina
Herpes
labial, 642-643
simple, infecciones, 649c
virus, 713
zóster, 642-643, 649c
Heterodímero
no permisivo, 44
permisivo, 44
Hexadecilfosfocolina, 668
Hexametonio, 166
Hialuronidasa, 111
Hibridoma, 710
Hidralacina, 701
aplicaciones clínicas, 280
efectos adversos, 702c
metabolismo, 139
vasodilatación, 273
Hidratos de carbono, metabolismo, 382t
Hidrocarburos, 607
aromáticos
policíclicos, 119
receptor, 119
halogenados, 498
Hidrocodona, dependencia, 599t
Hidrocortisona, 408-409, 414
enfermedad pulmonar obstructiva crónica, 353
estado asmático, 352
farmacocinética, 414
urgencias alérgicas, 352
Hidrógeno
peróxido, 267
sulfuro (H_2S), 245, 245f, 267
Hidromorfona, 522t
3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa, inhibidores, 289-290, 290c
8-hidroxi-2-(di-*n*-propilamino) tetralina (8-OH-DPAT), 201, 474
γ-hidroxibutirato (GHB), 465
aplicación clínica, 614
dependencia, 599t
Hidroxicarbamida, 308, 315, 682, 688
administración, 315-316
efectos adversos, 315-316
mecanismo de acción, 315
Hidroxicina, 332t
Hidroxicloroquina, 327
Hidroxicobalamina, 312c
6-hidroxidopamina, 192, 195c, 469
Hidroxilación de anillo, 581
Hidroxiprogesterona, 429
2-hidroxisaclofeno, 465
5-hidroxitriptamina (5-HT), 197-203, 472-474
acciones/funciones, 200c
alimentación y apetito, 474
aspectos funcionales, 473-474
biosíntesis, 197, 198c, 198f
controles inhibidores descendentes, 511
degradación, 197, 198c
distribución, 197, 198c
efectos
alucinógenos, 474
farmacológicos, 197-201, 200f
fármacos de uso clínico, 474
hipertensión pulmonar, 206
liberación, control noradrenérgico, 577, 578f-579f
migraña, 203-206
receptores, 201c, 473. *Véanse también* receptores específicos
clasificación, 198-201
esquizofrenia, 565-566
fármacos que actúan sobre los receptores, 198, 199t
SNC, 473
regulación
de la presión arterial, 474
de la temperatura corporal, 474
sexual, 474
síndrome carcinoide, 206
SNC, 475c
sueño, vigilia y estado de ánimo, 474
transmisión
NANC, 149, 152t
sensorial, 474
transportador, 151
vía(s)
nociceptiva, 515
del SNC, 473, 473f
vómitos, 372
5-hidroxitriptamina (5-HT)$_1$, receptores, 200, 201c
agonistas, 199t
fármacos que actúan sobre los receptores, 199t
tipo, 1A, 543, 577
ansiolíticos, 543c
expresión, 543
5-hidroxitriptamina (5-HT)$_2$, receptores, 200, 201c
antagonistas, 201
fármacos que actúan sobre los receptores, 199t
tipo, 2A, 565-566
5-hidroxitriptamina (5-HT)$_3$, receptores, 200, 201c
antagonistas, 201, 374t, 375, 689-690
fármacos que actúan sobre los receptores, 199t
5-hidroxitriptamina (5-HT)$_4$, receptores, 200-201, 201c
agonistas, 201
fármacos que actúan sobre los receptores, 199t

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

5-hidroxitriptamina (5-HT_5), receptores, 201, 201c
fármacos que actúan sobre los receptores, 199t
5-hidroxitriptamina (5-HT_6), receptores, 201, 201c
fármacos que actúan sobre los receptores, 199t
5-hidroxitriptamina (5-HT_7), receptores, 201, 201c
fármacos que actúan sobre los receptores, 199t
Hielo. *Véase* Metanfetamina
Hierba de San Juan. *Véase* Hipérico
Hierro, 309-311, 311c
absorción intestinal, 109
administración, 310-311
aplicaciones clínicas de las sales, 310c
carencia, 314
distribución, 309, 309f, 309t
efectos adversos, 310
equilibrio, 309-310
férrico (Fe^{3+}), 311c
ferroso (Fe^{2+}), 311c
parenteral, 310
recambio, 309-310, 309f
sobrecarga, 310-311
toxicidad, 310
Hifas, 653
Hígado
circulación enterohepática, 122
efectos del etanol, 610
hormonas tiroideas, 420-421
lesión alérgica, 701
regeneración, 74
toxicidad farmacológica, 140-141
Hiosciamina, 597
Hioscina, 163-164, 597
acción/efectos, 476
aplicaciones clínicas, antiemético, 375
butilbromuro, 163-164
efecto, 165
motilidad digestiva, 377
Hiperalgesia, 510
efecto de los opioides, 519
Hipérbola rectangular, 19, 19f
Hipercolesterolemia, 244, 290-291
familiar (HF), 136, 286
Hiperfagia, 394
Hiperfosfatemia, 365-366
Hiperglucemia, 385
inducida por adrenalina, 191
Hipérico, 118, 572, 574t-576t
estilo de vida, 703
Hiperlipoproteinemia, 287t
Hiperparatiroidismo, 441-442
Hiperpirexia maligna, 138
Hiperplasia, 74
prostática benigna, 184
Hiperpotasemia, 366
Hiperprolactinemia, 437
Hiperreactividad bronquial, 345
Hipersensibilidad, 701, 702c
anafiláctica, 88
celular, 89
citotóxica dependiente de anticuerpos, 88
por desnervación, 8-9, 147-148
efecto(s)
adversos de la heparina, 299
de los anestésicos locales, 533
mecanismos inmunitarios, 700-701
mediada por inmunocomplejos, 88-89
retardada, 89
tipo I (inmediata/anafiláctica), 88
tipo II (citotóxica dependiente de anticuerpos), 88
tipo III (mediada por inmunocomplejos), 88-89
tipo IV (celular/retardada), 89
tipos clínicos, 701-702
Hipertensión, 190, 276-279, 278f
efectos de los IMAO, 584
esencial, 276-277
pulmonar, 198, 206, 283, 282c, 283f
Hipertermia maligna, 506
inducida por suxametonio, 170
proteína del RyR, 53
Hipertiroidismo, 421
respuesta farmacológica, 136
tratamiento, 421-423
Hipertrofia prostática benigna, 366
Hiperuricemia, 331c, 362
Hipnóticos, 536-545, 545c
aplicación clínica, 545c
dependencia, 599t
véase también Ansiolíticos
Hipoaldosteronismo, 299
Hipodermis, 335
Hipófisis, 402-408
anterior, 402
efectos de los glucocorticoides, 412
hipotálamo, 407c
hormonas, 403-407, 404t
relaciones vasculares y neuronales, 403f
corteza suprarrenal, 402-417
hormonas hipotalámicas, 402-403
lóbulo intermedio, 402
posterior, 402, 403f, 407-408, 407c
Hipoglucemia, 380
efecto secundario de los antagonistas de receptores β, 191
Hipoglucemiantes, 388-389
aplicación clínica, 387c, 392c
Hipogonadismo, 437
efecto de los estrógenos, 428
Hipolipemiantes, 289-291
ensayos clínicos, 98
Hipomagnesemia, 362
Hiponatremia, 363, 408
Hipoparatiroidismo, 446
Hipopotasemia, 363
Hipotálamo
efecto de los glucocorticoesteroides, 412
hipófisis anterior, 407c
hormonas, 402-403, 404t
regulación del peso corporal, 394
Hipotensión
efectos de los opioides, 520
ortostática, 567
postejercicio, 167
posterior al ejercicio, 167
postural, 167
Hipotermia, 136
Hipotiroidismo, 421
congénito, 421
respuesta farmacológica, 136
tratamiento, 423
Hipoxia por difusión, 507
Hirsutismo, 338
tratamiento farmacológico, 336t
Hirudinas, 299
His, haz, 247
Histamina, 212-213, 213c, 368, 477
acciones, 8, 213
almacenamiento, 212-213
asma, 346
inhibición por catecolaminas, 187
liberación, 213
efecto de los opioides, 520
receptores, 213
receptor H_1, 8, 477
acciones farmacológicas, 332
antagonistas, 213, 331-333, 332c
asma, 350-351
aplicaciones clínicas, 332c
aspectos farmacocinéticos, 332-333
comparación, 332t
interacción farmacológica, 137
receptor H_2, 8, 477
agonistas, 213
antagonistas, 213
aplicación clínica, 370c
aspectos farmacocinéticos, 370
efectos adversos, 370
inhibición/neutralización de la secreción ácida gástrica, 370
receptor H_3, 8, 477
agonistas, 213
antagonistas, 213
respuesta inmunitaria innata, 81
síntesis, 212-213
SNC, 477, 480c
triple respuesta, 213
vómitos, 372
Histaminasa, 213
«Histaminocitos», 212-213
Histona desacetilasa (HDAC), 350
Histoplasma capsulatum, 654t
HLA, pruebas génicas, 140
HLA-DQB1*0201, 140
HLAB*1502, 140
HLAB*5701, 140
Homeopatía, 2
Homocisteato en el SNC, 454
Homocisteína-metionina metiltransferasa, 312
Hongos
dimórficos, 653, 654t
filamentosos, 653, 654t
similares a levaduras, 653, 654t
Hormona(s), 686, 687c
adrenocorticótropa (ACTH), 405-406, 407c, 571
acciones, 406
receptores mutados, 48
regulación, 405-406, 406f
antagonistas, 686-687
anticancerosos, 680, 681t
antidiurética (ADH), 358, 407-408
acciones, 408
aplicaciones clínicas, 280, 407c
aspectos farmacocinéticos, 408
diabetes insípida nefrógena, 359-360
efectos adversos, 408
función, 407-408
receptores, 408
regulación de la secreción, 407-408
vasoconstricción, 271-272, 272c
vías de administración, 111
del crecimiento, 381t, 403-405
acciones, 404
efecto de la dopamina, 472
hipoglucemia, 380
hormonas tiroideas, 420
humano (hGH), 708
uso deportivo, 705t, 706, 707c
regulación de la secreción, 404
trastornos de la producción, 404-405
uso deportivo, 405
esteroideas
esterificación, 111
retraso de la absorción, 111
estimulante
de las células intersticiales (ICSH), 426-427

del folículo (FSH)
aplicación clínica, 433
ciclo menstrual, 425, 426f
farmacocinética, 433
preparaciones, 433
sistema reproductor masculino, 426-427
de melanocitos (MSH), 406-407
de α-melanocitos (α-MSH), 406
de γ-melanocitos (γ-MSH), 407
de la tiroides (TSH)
producción, 419, 420f
regulación de la función tiroidea, 418-419
hipófisis anterior, 403-407, 404t
hipotalámicas, 402-403, 404t
implicadas en el metabolismo y el remodelado óseo, 441-444
liberadora
de corticotropina (CRH), 571
de gonadotropina (GnRH), 403, 433c
agonistas y antagonistas, 432
aplicación clínica, 432
efectos adversos, 432
farmacocinética, 432
regulación, 432f
análogos, 686, 687c
ciclo menstrual, 425, 427c
sistema reproductor masculino, 426-427
transmisión NANC, 152t
vías de administración, 111
de tirotropina (TRH), 403, 418-419, 420f
luteinizante (LH), 426f, 427c
aplicación clínica, 433
ciclo menstrual, 425
farmacocinética, 433
preparaciones, 433
sistema reproductor masculino, 426-427
paratiroidea (PTH), 358, 441-442
homeostasis mineral ósea, 444c
metabolismo de calcio, 441, 442f-443f
teriparatida, 446
peptídicas, 394
regulación
del balance energético, 396f
del peso corporal, 116-118, 395t
sexuales, efectos conductuales, 427-428
tiroideas, 418
mecanismo de acción, 420
metabolismo, 420-421
receptores, 44t
síntesis, almacenamiento y secreción, 418, 419f
captación de yoduro plasmático por las células foliculares, 418
secreción, 418, 419f
transporte, 420-421
tubo digestivo, 367
uso deportivo, 705t, 707c. *véanse también* hormonas específicas
Hormonoterapia sustitutiva, 430
Hueso
composición, 439
cortical, 439
estructura, 439
metabolismo, 439-448
hormonas implicadas, 441-444
recambio de minerales, 441
remodelado, 439-444, 440f, 441c
acción de células y citocinas, 439-441, 440f
hormonas implicadas, 441-444
nuevos tratamientos, 447
trabecular, 439
trastornos, 444
fármacos, 444-447
Huésped, defensa
célula, 78-90
óxido nítrico, 241
Humor acuoso, 162-163
Huntingtina, 496
Huntington, enfermedad, 483t, 492f, 496
interneuronas colinérgicas, 491-492, 492f
Hymenolepis nana, 671

I

Ibandronato, 444f, 445
Ibogaína, 597
Ibuprofeno, 318t
interacción farmacológica, 137
IC_{50}, 616-617
Icatibant, 225
aplicaciones clínicas, 352
Ictericia, 567
Idarubicina, 685
Idazoxán, 189, 468
Ifenprodilo, 458
Ifosfamida, 682
Imatinib, 41, 76, 687-688, 688c
BCR-ABL1, 141
Imidazol N-metiltransferasa, 213
Imidazolina I_1, receptor, 274
Imidazolinas, 437-438
Imidazoquinolonas, 79
Imipenem, 632, 633c
Imipramina, 194-195, 572, 579-580, 582c
acción, 193t, 195
características, 574t-576t
farmacocinética, 581f
Imiquimod, 342
Inconsciencia, 500
Incontinencia, 366
Incretinas, 381-382, 385
miméticos, 390-391
Indapamida, 363
Índice
internacional normalizado (INR), 300
de masa corporal (IMC), 393
de sensibilidad internacional (ISI), 300
terapéutico, 99-100, 100c
Indinavir, 650c
Indometacina, 318t
interacción farmacológica, 137
Inervación
parasimpática, aparato respiratorio, 344
simpática, aparato respiratorio, 344-345
Infarto de miocardio, 255, 692-693
Infecciones
fúngicas/hongos, 653, 654t
tratamiento. *Véase* Antifúngicos
oportunistas, 653
piel, 339
tratamiento farmacológico, 336t
terapia génica, 715
Inflamación
barrera hematoencefálica, 452
citocinas, 226
función(es)
de la bradicinina, 225-226
del factor activador de plaquetas, 220
de los leucotrienos, 219-220
del óxido nítrico, 225
neurógena, 226, 344-345, 509
prostanoides, 218
respuestas sistémicas, 88-89
trifosfato de adenosina, 210-211
Inflamasomas, 79
Infliximab, 15, 329, 330t, 340, 378, 710t, 722
Ingeniería
genética, 708
postraduccional, 710
Ingesta de alimento
control, 394-397, 396f
obesidad, 397-398
Inhibidor(es)
de la ADN polimerasa, 648-649, 648t, 650c
de la apoptosis (IAP), 72f
de la bomba de protones, 370-371
aplicación clínica, 370c
aspectos farmacocinéticos, 371
efectos adversos, 371
de la colinesterasa, enfermedad de Alzheimer, 489-490, 490t
del gen activados del plasminógeno (PAI)-1, 270, 295-296
de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), 581-582
selectivos
de la 5-hidroxitriptamina, 577-579
aspectos farmacocinéticos, 577
efectos adversos, 578-579
de la recaptación de serotonina (ISRS), 197, 472, 572, 574t-576t, 579c
ansiedad, 538
tisulares de metaloproteinasas (TIMP), 70
de la transcriptasa inversa, 645-647, 648t, 650c-651c
no nucleosídicos, 647, 648t, 650c-651c
nucleosídicos, 651c
de la unión a diacepam, 541
Ink, familia (inhibidores de las cinasas), 68
Inmunidad pasiva, 710
Inmunodeficiencia combinada grave (IDCG), 714
ligada al cromosoma X, 716t
Inmunodepresión, etanol, 610
Inmunodepresores, 327-329, 328c
aplicaciones clínicas, 328c
Inmunógenos, 675
Inmunoglobulina (Ig), 650, 650c
Inmunomoduladores, 648t, 650, 650c
Inosina
monofosfato deshidrogenasa, 329
pranobex, 650, 650c
Inositol
fosfatos, 35
sistema, 34-35
monofosfatasa, 587
tetrafosfato (IP_4), 35, 36f
Inositol (1,4,5)-trifosfato (IP_3), 35
Insecticidas, 535
Insomnio, 474
Insuficiencia
cardíaca, 250-251, 279-280, 280f, 281c, 716t
antagonistas de receptores β, 191
renal, 365-366
Insulina, 380-384, 381t, 708-709
acciones, 382-384
efectos a largo plazo, 383-384
aplicaciones clínicas, 387c
aspectos farmacocinéticos, 387
efectos, 382t
adversos, 387
función en la regulación del peso corporal, 395t
glargina, 387
isofánica, 387
liberación en dos fases, 381f
lispro, 387

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Insulina *(cont.)*
mecanismo de acción, 384
preparaciones, 387
secreción, 381-382
factores reguladores, 381f
fármacos que estimulan la secreción, 389-391
síntesis, 381-382
tratamiento de la diabetes mellitus, 387
uso deportivo, 705t
vías de señalización, 383f
Integrasa
inhibidor, 648t
retrovírica, 712
Integrinas, 79-80
función, 70
Integrones, 622
Interacciones
farmacológicas, 136-137, 137c
farmacocinéticas, 137
farmacodinámicas, 136-137. *véanse también* fármacos específicos
heterótropas, 148-149
homótropas, 148-149
Interfase, división celular, 67
Interferón (IFN), 39, 650
inmunitario, 650
Interferón α, 228
acción/efectos, 227t
aplicación clínica, 228
Interferón α-2a, 650
Interferón α-2b, 650
Interferón β, 228, 650
acción/efectos, 227t
aplicación clínica, 228, 229c
Interferón γ, 650
acción/efectos, 227t
aplicación clínica, 228
Interleucina (IL) 1, respuesta inmunitaria innata, 79
Interleucinas, 228
acción/efectos, 227t
asma, 348
remodelado óseo, 441
Internalización de receptores, 17
International Union of Basic and Clinical Pharmacology (IUPHAR), 8
Intestino
absorción de fármacos, 109, 109f
células epiteliales, 79
5-hidroxitriptamina, 197
irritable, síndrome, 377
motilidad. *Véase* Motilidad digestiva
Intoxicación botulínica, 171
Introns, 137
Investigación y desarrollo (I+D), 722f
Inyección
de fármacos, 111
intramuscular de fármacos, 111
intratecal, 111-112
intravenosa de fármacos, 111
intravítrea, 112
subcutánea de fármacos, 111
Ionización, 103
Ipratropio, 163-164, 350, 350c
administración por inhalación, 111
estado asmático, 352
Iproniacida, 582-583
Ipsapirona, 543
Irbesartán, 276
Irinotecán, 141, 686c
Islotes pancreáticos, hormonas, 380-385
Isocarboxacida, 574t-576t, 584c
Isoflurano, 498, 500-501, 503, 505t, 506-507, 507c
Isoniacida, 638, 639c
deficiencia de acetilación del fármaco, 139
efectos adversos, 638, 694
Isoprenalina, 177
acción, 185t
aplicaciones clínicas, 255t
Isosorbida mononitrato
aplicaciones clínicas, 260
farmacocinética, 262
Isotretinoína, 288
Isquemia miocárdica, 253f
Istradefilina, 495
Itraconazol, 621, 655-656
efectos adversos, 656
Ivabradina, 248, 260
Ivermectina, 674
pruebas farmacogenómicas, 139-140

J

Jak, 41

K

Kala-azar, 668
Ketamina, 499, 502-503, 502t, 503c, 527c, 528, 590t, 595-596, 597c
acción, 560-561
antidepresivo, 585
aplicaciones clínicas, trastorno bipolar, 586
bloqueante
del acoplamiento receptor-respuesta, 17
de los receptores de NMDA, 459
clasificación, 452
dependencia, 599t
efecto
farmacológicos, 501c
sobre el sistema
cardiovascular, 500
respiratorio, 501
Ketoconazol, 410, 655-656
efectos adversos, 656
inhibición del P450, 118-119
Ketoprofeno, 318t
Ketorolaco, 318t
Ketotifeno, 332, 332t
Klebsiella, 627t
Kuru, 496

L

L-arginina, 237-239
óxido nítrico, vía
condiciones clínicas, 243-244
inhibición, 243c
L-dopa. *Véase* Levodopa
L-histidina, 179
L-NAME (N^G-nitro-L-arginina metil éster), 242
L-NMMA (N^G-monometil-L-arginina), 242, 243f
L-tirosina, 179
L-triptófano, 179
«Laberinto elevado en cruz », 536-537
Labetalol, 188t, 189
Lacosamida, 556
propiedades, 551t
β-lactamasas, 623
Lactótropos, 402
Lactulosa, 376
Lagrimeo, efecto
de los agonistas muscarínicos, 162
de los antagonistas muscarínicos, 164
Lamivudina, 647, 650c
Lamotrigina, 555
acción, 550-552
aplicaciones clínicas
dolor neuropático, 527
trastorno bipolar, 586, 587c-588c
embarazo, 557
propiedades, 551t
teratogenicidad, 700
Langerhans
células, 83, 335
islotes, 380
Lanosina 14α-desmetilasa, 656
Lanreótido, 403, 686
Lansoprazol, 370
Lapatinib, 688
Larva migratoria
cutánea, 672, 673t
visceral, 672, 673t
Lassa, fiebre, 650
Latanoprost, 219c
Latrepirdina, 491
Laxantes
antraquinona, 375-376
estimulantes, 376
formadores de masa, 376
osmóticos, 376
Leber, amaurosis congénita, 715, 716t
Leche, excreción, 116
Leflunomida, 329
Legionella, 627t
Leishmania, 658
major, 241
Leishmaniosis, 668
Lennox-Gastaut, síndrome, 548
Lenograstim, 314
Lentivirus, 712
Lepirudina, 298
Lepra, 640, 640c
reacciones, 640
Leptina, 186
ARNm, 394
carencia, 400
función en la regulación del peso corporal, 394, 395f, 395t, 397
Lesión cerebral isquémica, 486-487, 487c
abordajes terapéuticos, 487
excitotoxicidad, 486-487
fisiopatología, 485f, 486-487
Leu-encefalina, 518t
Leucemia, 679
promielocítica, cuerpos, 73
Leucocitos, 329-330
polimorfonucleares, 81
reacción inflamatoria, 82f
Leucocitosis, 88
Leucodistrofia metacromática, 716t
Leucopenia, 567
Leucotrieno(s), 214, 216f, 218-220, 220c
acciones, 219-220
B_4, asma, 346
biosíntesis, 219f
receptores, 219
sulfidopéptido, 218-219
Leuprorelina, 432, 686
Levaduras, 653, 654t
Levamisol, 621, 674
Levetiracetam, 491, 538, 555-556
acción, 552
propiedades, 551t
Levobupivacaína, 532-533
aplicaciones clínicas, 535c
Levocetiricina, 332t

Levodopa, 452, 472
absorción, 114-115
intestinal, 109
efectos adversos, 493-494, 566
eficacia terapéutica, 493, 495f
enfermedad de Parkinson, 493-494
Levofloxacino, 635
Levomepromacina, 375, 568c
Levonorgestrel, 434
Levosimendán, 250
aplicaciones clínicas, 282
vasodilatación, 272
Levotiroxina, 418-420
Lewy, cuerpos, 492
Lexatumumab, 75
Lexipafant, 220, 221c
Ley de acción de masas, 18
Liberación de calcio inducida por calcio (LCIC), 53
Lidocaína, 257
aplicaciones clínicas, 527, 535c
efectos, 532-533
mecanismo de acción, 256, 256t
propiedades, 532t
Ligando del receptor activador del factor nuclear kappa B(NFκB) (RANKL), 441
Lignocaína, propiedades, 532t
Limeciclina, 632
Linagliptina, 391
Lincosamidas, 529, 628t
acción/efectos, 636c
Linezolid, 636c, 637
Linfocitos, 219
$CD4^+$, VIH/sida, 643f, 645, 646f
expresión de adrenoceptores, 187
remodelado óseo, 439
respuesta inmunitaria adaptativa, 83
subgrupos, 86t. *véanse también* Linfocitos/células B; Linfocitos T
Linfocitos T, 83
activación por APC, 86f
asma, 345-346
$CD8^+$, 84
citotóxicos, 87
VIH/sida, 645
cooperadores, 84, 228
asma, 345-346
$CD4^+$, 84
activación de macrófagos, 87-88
interacciones huésped-parásito, 658
precursores (Thp), 84
proliferación clonal, 328c
Th1, 674
Th2, 674
Linfocitos Th. *Véase* Linfocitos T cooperadores
Linfocitos Th0, 84
Linfocitos Th1 $CD4^+$ activadores de macrófagos, 87-88
Linfocitos/células B, 83, 381-382
Liotironina, 418-420
Lípidos
difusión de fármacos, 102-104, 102f
metabolismo, efectos del etanol, 610
transporte, 286. *véanse también* Colesterol; Triglicéridos
Lipólisis, 391
5-lipooxigenasa, 218-219
Lipooxigenasas, 214, 267
Lipopolisacárido, 239
Lipoproteína(s)
de alta densidad (HDL), 285, 288c
de baja densidad (LDL), 285, 288c
oxidada (oxLDL), 285
de muy baja densidad (VLDL), 286
transporte, 286-288, 287f, 288c
Liposomas
empaquetamiento, 115
vectores en la administración de genes, 713
Lipoxinas, 219-220
Líquido
cefalorraquídeo (LCR), 101
extracelular, 112
intracelular, 112
transcelular, 112
Liraglutida, 390-391
obesidad, 400
Lisdexanfetamina, 592
Lisil-bradicinina, 224
Lisogliceril-fosforilcolina (liso-PAF), 214
Listeria, 634
Litio
aplicaciones clínicas, 586-587, 587c-588c
clasificación, 452
efectos farmacológicos, 586-587
farmacocinética, 131, 587
inhibición de la hormona antidiurética, 359, 408
mecanismo de acción, 586-587
toxicidad, 587
variación, 133
Loa loa, 671-672
Lobelina, 165
Lobeluzol, 487
Locus coeruleus (LC), 451-452, 467-468, 511
Lofexidina, 603c
Loiasis, 671-672
Lombrices intestinales, 673t
Lomitapida, 291
Lomustina, 682
Loperamida, 377, 526
Lopinavir, 647
Loracepam, 543c, 689-690
aplicación clínica, 541
insomnio, 544
aspectos farmacocinéticos, 541
características, 539t
propiedades, 550t
vía de administración, 555
Loratadina, 332t
Lorcaserina, 473-474
Lormetacepam, 539t
Losartán, 274t, 276
Lovastatina, 75, 289
LSD. *Véase* Dietilamida del ácido lisérgico (LSD)
LTA_4, 218-219
LTB_4, 219
Lukast, 350
Lumefantrina, 664
estructura, 663f
Lupus
eritematoso
inducido por fármacos, 700
sistémico (LES), 326t, 701
inducido por fármacos, 139
Lutropina, 433
Luz folicular, 418
LXR. *Véase* Receptor de oxisterol hepático (LXR)

M

Macrófagos, 219
remodelado óseo, 439
respuesta inmunitaria innata, 82
TLR, 79
Macrogol, 376
Macroheparina, 212-213
Mácula densa, 270, 355
Magnesio
cloruro, 255t
hidróxido, 371
sales, 371
trisilicato, 371
Malnutrición, efecto del etanol, 610
Malos sueños, 192
Mamíferos, célula, 709
Manía, 570
Manual del investigador, 720
Maprotilina, características, 574t-576t
Maraviroc, 649, 650c-651c, 651
Marcapasos
actividad ectópica, 249-250
ectópico, actividad, 249-250
potencial, 248
Mastocitos
anticuerpos, 87
histamina, 212-213
respuesta inmunitaria innata, 81-82
TLR, 79
Materia médica, 1
Matriz extracelular (MEC), interacciones con factores de crecimiento y células, 68f, 69-70
McNA343, 158
MCP-1. *Véase* Proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1)
Mebendazol, 672
Mebeverina, 377
Mecamilamina, 475, 603-604, 606c
Mecanismos de liberación no vesiculares, 64
Mecasermina, 405
Mecilinam, 630
Medetomidina, 467-468
Mediadores
agotamiento, 17-18
definición, 212
«gaseosos», 451t
lipídicos, 450, 451t, 478-479, 479f, 480c
de molécula pequeña, 451t
químicos
liberación, 63-64, 63f, 65c
sistema nervioso autónomo, 143-154
tipos, 451t
Medicina
definición, 1
personalizada, 133-142
Medidas farmacológicas, tipos, 92f
Medroxiprogesterona, 429, 430c, 434, 686
Médula
ósea, 308
toxicidad
farmacológica, 140-141
de los fármacos anticancerosos, 679
suprarrenal, 144-145
Mefedrona, 590t, 594
Mefloquina, 662, 664, 666c
efectos adversos, 664
estructura, 663f
farmacocinética, 664
Megestrol, 686
Meglumina, antimoniato, 668
Meissner
corpúsculos, 335
plexo, 367
Melanocortinas, 40
Melanosomas, 335-336
Melarsoprol, 668
Melatonina, 477-478, 480c, 544
agonista, 584
características, 574t-576t
agonistas del receptor, insomnio, 544
estilo de vida, 703
metabolismo, 478
secreción, 478

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Melfalán, 682
Meloxicam, 318t
Memantina, 484, 528
  aplicaciones clínicas, 490c
    enfermedad de Alzheimer, 489-491
    trastorno bipolar, 586
  bloqueante de los receptores NMDA, 460
Membrana(s)
  celulares movimiento de fármacos, 101, 102f
  plasmática, 615, 620, 621c
Memoria, células, 84
Menadiol, fosfato sódico, 296-297
Menopausia, efecto de los estrógenos, 428
Menorragia, 436
Mepacrina, 327, 669
Mepiramina, 213
Mepivacaína, propiedades, 532t
Meprobamato, 544, 555
Meptazinol, 525
Mercaptopurina, 119-120, 684, 684c
  teratogenicidad, 699
6-mercaptopurina, 118, 378
Mercurio, teratogenicidad, 700
Meropenem, 632
Merozoítos, 661
Mesalacina
  absorción, 110
  aplicaciones clínicas, 378
Mescalina, 590t, 595-596, 597c
  dependencia, 599t
Mesna, 682
Mestranol, 428, 433
Metaanálisis, ensayos clínicos, 99
Metabolismo
  fármacos, 116-122, 120c
    definición, 116
    efecto de la edad, 135
    estereoselectividad, 118
    inducción de enzimas microsómicas, 119
    inhibición del P450, 118-119
    metabolitos farmacológicamente activos, 119-120, 120t
    primer paso, 110, 119, 119t
    pruebas génicas relacionadas, 140-141
    reacciones
      de fase, 1, 116-118, 117f
      de fase, 2, 117f, 118
  humano
    acciones de los agonistas de los receptores adrenérgicos, 184-187, 186f
    efecto de las hormonas tiroideas, 420, 420f
  presistémico, 110, 119, 119t
  de primer paso, 110, 119, 119t
Metabolitos
  excreción, 122-123
  farmacológicamente activos, 119-120
Metacolina, 162
Metacualona, 544
Metadona, 517, 516f, 522t, 525
  aplicación clínica, 603c
  dependencia, 599t
Metafase, 68, 69f
Metahemoglobina, 261
Metales pesados
  intoxicación, 327
  teratogenicidad, 700
Metaloproteinasas de matriz
  función, 70
  perspectivas terapéuticas, 75
Metanfetamina, 589, 590t
Metanol
  metabolismo, 612-613
  toxicidad, 119-120, 612-613
Metástasis, 676, 678-679
Metedrona, 594
Metenamina, 638
Metencefalina, 518t
Metformina, 388
  acciones, 106, 388
  aplicación clínica, 388
  efectos adversos, 388
  transporte, 106, 106f
Meticilina, 626, 630
Metil-FH_4, 311
1-metil-4-fenil-1,2,3,5-tetrahidropiridina (MPTP), 192
1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP), 492
2-metil-5-hidroxitriptamina (2-Me-5-HT), 199t
Metilcelulosa, 376
Metilcobalamina, 312
Metildopa, 192
  acción/efectos, 193t, 195c, 468, 469c
  aplicaciones clínicas, 277-278
  efectos adversos, 701, 702c
Metilefedrina, uso deportivo, 706
Metilendioximetanfetamina (MDMA), 475c
  dependencia, 599t
  estilo de vida, 704t
3,4-metilendioximetanfetamina (MDMA), 589, 590t, 595-596, 597c
  efectos farmacológicos, 596, 596f
Metilfenidato, 194, 589, 590t, 591, 591c
  acción, 195c
  aplicación clínica, 591-592
  estilo de vida, 703, 704c, 704t
  uso deportivo, 706
Metilfolato, 584
Metilfosfonato, análogos, 716
(R)-metilhistamina, 213
Metilmalonil-CoA, 312
Metilnaltrexona, bromuro, 520, 526
  barrera hematoencefálica, 113
Metilnoradrenalina (MeNA), 187c, 195c
α-metilnoradrenalina, 192
Metilona, 594
4-metiltioanfetamina, 596
α-metiltirosina, 179, 192, 195c
Metilxantinas, 590t, 593-594, 594c
  aplicaciones clínicas, 209-210, 594
  asma, 349-350
  aspectos farmacocinéticos, 350
  efectos
    adversos, 350, 594
    farmacológicos, 593-594
  mecanismo de acción, 349
  vasodilatación, 273
α-metil-p-tirosina, 193t
Metimazol, 422
Metionina, 324, 694-695
Metirapona, 410
Metisergida, 201, 473
  acciones, 202
  efectos
    adversos, 202-203
    vasculares, 202
  propiedades, 202t
Metoclopramida, 201, 375, 472, 689-690
  motilidad digestiva, 376
Metoprolol
  acción, 188t
  aplicaciones clínicas, 280
Metotrexato, 326, 683, 684c
  acción/efectos, 616-617, 684f
  efectos adversos, 694
  estructura, 683f
  inyección intratecal, 111-112
  teratogenicidad, 698-699
Metotrimepracina, 567
Metoxamina, 185t
Metoxetamina, 596
Metoxi-polietilenglicol epoetina , 313-314
3-metoxi-4-hidroxifenilglicol (MHPG), 182, 183f
Metoxiflurano, 506-507, 506c
  propiedades farmacocinéticas, 506c
Metronidazol, 637, 667
  acción/efectos, 612
  aplicaciones clínicas
    amebiasis, 667, 667c
    giardiasis, 669
    tricomoniasis, 669
  efectos adversos, 667
  farmacocinética, 667
Meynert, núcleo basal, 474-475
MHPEG, 183f
Mianserina, 572, 574t-576t, 582, 583c
Miastenia grave, 48, 174-176, 175f
  respuesta farmacológica, 136
Mibefradil, 263
Micafungina, 655
Micelio, 653
Micobacterias, 638
Micofenolato de mofetilo, 329
Miconazol, 655-656
Microangiopatía, 385-386
MicroARN, 73
Microesferas, vectores en la administración de genes, 713
Microfilamentos, 621
Microfilarias, 671-672
Microorganismos
  gramnegativos, 615, 623, 626
  grampositivos, 615, 626
Microsporum, 653, 654t
Microtúbulos, 621, 621c
Midazolam, 502t, 503, 539t, 543c
  selectividad de la subunidad α de los receptores $GABA_A$, 540t
Midriasis, 164-165
Mifepristona, 430, 430c, 436c
Migraña
  fisiopatología, 203-204
  hipótesis
    cerebral, 203
    inflamatoria, 203
  profilaxis, tratamiento, 557
  teoría vascular, 203
  tratamiento farmacológico, 203-205, 204c, 204f, 205t
Milnaciprán, 582c
Milrinona, 33-34, 260
Miltefosina, 668
Minamata, enfermedad, 700
Mineralocorticoides, 414-415, 415c
  acciones, 414-415
  antagonistas, 415
  aplicación clínica, 415
  mecanismo de acción, 415
  véase también Esteroides suprarrenales
Minociclina, 632
  aspectos farmacocinéticos, 633
  efectos adversos, 634
  espectro antibacteriano, 633
Minoxidilo, 118, 340-341
  aplicaciones clínicas, 277-278
  estilo de vida, 703, 704t
  vasodilatación, 272
Miosina
  de cadena ligera, 62
    cinasa (MLCK), 33, 62
  fosfatasa, 62
Miositis, efecto adverso de las estatinas, 289-290

Mipomersén, 291, 709, 717
Mirabegrón, acción, 185t
Mirtazapina, 572, 574t-576t, 582, 583c
Misoprostol, 436c
  aplicaciones clínicas, 219c
  efectos adversos, 372
  protección de la mucosa gástrica, 372
Mitobronitol, 682
Mitocondrias, 516
  estrés oxidativo, 486
  excitotoxicidad, 484
  liberación de calcio, 53
  vía, apoptosis, 73
Mitomicina, 685, 685c
Mitosis, 68
Mitotano, 410
Mitoxantrona, 685
Mivacurio, 171c
  características, 168t
  efectos adversos, 168
  farmacocinética, 168
Mixedema, 421
Mizolastina, 332t
Moclobemida, 572, 574t-576t, 583, 584c
Modafinilo, 568, 590t, 591-592, 591c
  aplicación clínica
    narcolepsia, 592
    trastorno por déficit de atención con hiperactividad, 592
  estilo de vida, 703, 704t
Modelo
  de compartimento único, 127-128, 127f-129f
  dos compartimentos, 129-130, 130f
  no lineal de efectos mixtos (NONMEM), 131
Modificación de péptidos postraduccional, 224
Modulación
  alostérica, 15, 16f
  postsináptica, 149
  presináptica, 148-149, 148f, 150f, 160, 181
Moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM), 428-429, 445-446
Molécula(s) de adhesión, 79
  intercelular (ICAM), 81
  de plaquetas al endotelio (PECAM), 81
Mometasona, 351
Monitorización farmacoterapéutica (MFT), 125, 126t
Monoacilglicerol lipasa (MAGL), 234f
Monoaminas
  antagonistas de receptores, 572, 574t-576t, 582
  inhibidores de la captación, 572, 574t-576t, 577-582
  modulación de la señal de saciedad, 394-396
  teoría de la depresión, 570-571, 572c
    datos de apoyo, 571t
    efectos tróficos, 571-572
    mecanismos neuroendocrinos, 571
    neuroplasticidad, 571-572
Monoaminooxidasa (MAO), 118, 182, 194, 197, 469f
  inhibidores (IMAO), 572, 582-584, 583t, 584c
    aplicación clínica, ansiedad, 538
    aspectos químicos, 583
    características, 574t-576t
    efectos
      adversos, 583-584
      farmacológicos, 583
    farmacocinética, 131
    interacciones
      alimentarias, 584
      farmacológicas, 137, 584
    toxicidad, 583-584
Monoaminooxidasa A (MAO-A), 560, 583
Monoaminooxidasa B (MAO-B)
  inhibidores, 495
  enfermedad de Parkinson, 495
Monobactámicos, 623, 628t, 632, 633c
Monocitos, 439
  respuesta inmunitaria innata, 82
Monofosfato
  de fluorodesoxiuridina (FDUMP), 684
  de uridina (UMP), 617, 618f
Mononucleótido de flavina (FMN), 237
Monoyodotirosina (MIT), 418
Montelukast
  acción/efectos, 219
  aplicaciones clínicas, 348, 350
Morfina, 273, 474, 506, 515, 517, 522t
  acciones, 521c
  aplicaciones clínicas
    dolor por cálculos biliares, 378
    motilidad digestiva, 377
  aspectos farmacocinéticos, 521-524
  bioanálisis, 94, 94f
  circulación enterohepática, 122
  dependencia, 599t
    física, 521
  distribución, 113
  efecto(s)
    adversos, 168, 524
    de la edad, 135
  estructuras, 516f
  excreción, 360
  liberación de histamina, 213
  opiáceo, 517c
  partición en grasa/tejidos, 107-108
  purificación, 1-2
  tolerancia, 521
  tos, 354
  uso deportivo, 705t
Mostazas nitrogenadas, 682, 682f
Motilidad digestiva, 375-377, 375c
  efecto(s)
    sobre la absorción del fármaco, 109
    de los antagonistas muscarínicos, 165
  fármacos que aumentan la motilidad, 376
Movimiento
  circular, 249
  ocular rápido (REM), sueño, 474, 544-545
Moxifloxacino, 635
Moxonidina
  acciones/efectos, 468
  aplicaciones clínicas, 277-278
Muerte celular programada, receptores, 71
Muestreo aleatorio estratificado, 97
Muscarina, 143, 155
Muscimol, 456f, 464
Músculo(s)
  cardíaco
    acoplamiento de excitación-contracción, 61f
    características electrofisiológicas, 247
    contracción, 60-61, 250-251, 251c
      contractilidad y viabilidad miocárdicas, 250
      curvas de función ventricular, 250-251, 251f
      fármacos que aumentan la contracción, 260
      fuerza, 259
      insuficiencia cardíaca, 250-251
    excitación, 54
    insuficiencia cardíaca, 280
    patrones de descarga, 56
  contracción. *Véase* Contracción del músculo
  efectos
    del etanol, 610
    de los fármacos bloqueantes no despolarizantes, 167
  espasmo, 557
  esquelético
    acoplamiento de excitación-contracción, 61f
    contracción, 60
    efectos de los agonistas de los adrenorreceptores, 184-187
    excitación, 54
    patrones de descarga, 56
  fibras, 621, 621c
  liso
    acción de agonistas de los adrenorreceptores, 184
    acoplamiento de excitación-contracción, 61f
    bronquial, 145
    contracción, 61-62
    control de mecanismos, 62f
    efectos
      de los adrenorreceptores, 179t
      de los agonistas muscarínicos, 162
      de los alcaloides del cornezuelo del centeno, 202
      de los antagonistas
        del calcio, 263
        muscarínicos, 165
      de la 5-hidroxitriptamina, 198
      de la histamina, 213
      de los opioides, 520-521
    excitación, 54
    patrones de descarga, 56
  relajación
    anestesia general, 500
    antiepilépticos, 557
    benzodiacepinas, 541. *véanse también* tipos específicos
Mutación(es)
  con desplazamiento del marco de lectura, 620
  génicas, 137
  resistencia a antibióticos, 622
Mutagénesis, 696c
  mecanismos bioquímicos, 696
  medición, 696-697
  secuencia de episodios, 696f
  valoración del potencial genotóxico, 696-700
Mycobacterium, 627t
Mycoplasma, 615, 633

N

N-acetil-*p*-benzoquinona imina (NAPBQI), 324, 695, 695f
N-acetilcisteína, 682
N-acil-fosfatidiletanolamina (NAPE), 233
N-aciltransferasa (NAT), 234f
N-araquidoniletanolamida, 233
N-desmetilación, 581
N-desmetildiacepam, 541
Na^+/I^-, simportador (NIS), 418
Nabilona, 235
  aplicaciones clínicas, 375
  efectos adversos, 231-232
Nabumetona, 318t
NADH, 611
Nadolol, 423
Nafarelina, 432, 433c
Naftifina, 657

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Nalmefeno, aplicación clínica, 613
Naloxona, 511, 517, 526
  aplicaciones clínicas, 375
  estructuras, 516f
  farmacocinética, 524
  opioide, 517c
Naltrexona, 518, 526, 609
  aplicación clínica, dependencia
    del etanol, 611c, 613
    de opioides, 603c
Naltrindol, 518t
Nanopartículas biológicamente erosionables, 115
Naproxeno, 318t
Naratriptán, 205t
Narcolepsia, 592
NASA, 373
Natalizumab, 70, 329, 330t
Nateglinida, 389
Náuseas, 372
  efecto de los opioides, 520
Nebivolol, 188t, 190, 243
Necator americanus, 671
Necrólisis epidérmica tóxica (NET), 140, 700
Necrosis, 693
Nedocromilo, 351
Nefopam, 527c, 528
Nefronas yuxtamedulares, 355, 356f
Nefropatía analgésica, 322
Nefrotoxicidad, 635, 695, 696c
Neisseria, 627t, 633
Nelarabina, 684
Nematelmintos, 671
Nematodos, 671
  comunes, 671, 673t
  intestinal, 671
  tejido, 671-672
  tisulares, 671-672
Neomicina, 634
Neostigmina, 172, 174t, 175c
  efectos, 173
  reversión del bloqueo por fármacos no despolarizantes, 169
Nervios
  erectores, 145
  faciales, 145
  inhibidores no noradrenérgicos no colinérgicos (NANC), aparato respiratorio, 344
Nesiritida, 273
Neuraminidasa, inhibidores, 648t, 649, 650c
Neurocinina 1, antagonistas, 374t
Neurocinina A, 226, 344-345
Neurocinina B, 344-345
Neurodegeneración
  esquizofrenia, 561
  fisiopatología, 451
  inhibición, 490-491
Neuroesteroides, 464
Neurogénesis, 577
Neuromodulación, 143, 149, 152c, 153f, 449-450
Neuromoduladores, 449-450, 451c
Neuronas
  anorexígenas, 394-396
  excitación, 54
  histaminérgicas, 212-213
  noradrenérgicas, 178-181
    almacenamiento de noradrenalina, 180
    bloqueantes, 194
      acciones, 194
    fármacos que afectan a las neuronas, 192-195, 195c
    liberación de noradrenalina, 180-181
    síntesis de noradrenalina, 178-180
  orexigénicas, 394-396
  patrones de descarga, 56
  posganglionares, 144
  preganglionares, 144
  sensitivas, función en la inflamación, 88
Neuropéptido Y (NPY)
  modulación postsináptica, 149
  obesidad, 400
  transmisión NANC, 149, 152t
Neuropéptidos, 226, 451t
  aplicaciones clínicas, 529
«Neuropotenciadores», estilo de vida, 703
Neuroprotectores, 485f, 487
Neurotoxicidad, 609
Neurotoxina derivada de eosinófilos, 348
Neurotransmisión
  química, pasos básicos, 153, 153f
  sistema nervioso central, 449-450
Neurotransmisor(es), 222, 451c
  no adrenérgico no colinérgico (NANC), óxido nítrico, 241
  sistema nervioso autónomo, 145-147, 147c
  terminación de la acción, 151-153
  trifosfato de adenosina, 210
Neurotrofinas, 451t
Neurregulina, 560
Neutrofilia, 88
Neutrófilos, 81, 219
Neutropenia, 422
Nevirapina, 647, 651c
NFκB. *Véase* Factor nuclear kappa B (NFκB)
N^G-monometil-L-arginina (L-NMMA), 242
N^G-nitro-L-arginina metil-éster (L-NAME), 242
Niclosamida, 673
Nicorandil, 262, 437-438
  vasodilatación, 272
Nicotina, 143, 155, 165, 607
  absorción, 110-111
  acción/efectos, 476
  aspectos farmacocinéticos, 605, 605f, 606c
  dependencia, 599t, 603-607, 603c. *Véase también* Tabaco, consumo
  tratamiento, 607-608
  secreción de hormona antidiurética, 359
  tolerancia, 605-606
  tratamiento restitutivo, 607-608
Nifedipino, bloqueador de la conexión receptor-respuesta, 17
Nilotinib, 688
Nimodipino, 263, 487
Niquetamida, uso deportivo, 706
Nistatina, 621, 655
Nitracepam, 539t
Nitrato(s), 260-262, 262c
  acción/efectos, 260-261, 261f
  aplicaciones clínicas, 262c
  aspectos farmacocinéticos, 262
  dietéticos, 242
  efectos adversos, 261
  tolerancia, 261
Nitrito de amilo, 261
Nitrofurantoína, 637-638
Nitrógeno, dióxido, 607
7-nitroindazol, 242-243
Nitroprusiato, 240-241
Nitrosoureas, 682
Nitrovasodilatadores, 242
  tolerancia, 18
Nizatidina, 370
NK_1, antagonistas de receptores, 375
NMDA, receptores
  activación, 457-458
  características especiales, 457-458
  efectos
    de los anestésicos generales, 500
    del etanol, 609
  esquizofrenia, 560
  glutamato, 455, 457-458, 457f-458f
  principales sitios de acción de los fármacos, 457f
NNT. *Véase* Número de pacientes necesario para tratar (NNT)
NO sintasa inducible (iNOS), 237
Nocicepción
  mecanismos, 515c
  modulación, 510-512, 512c, 512f
  neuronas aferentes, 509, 510f
  señalización química, 513-515
  trifosfato de adenosina, 210
Nociceptina, 518t
Nociceptores polimodales (PMN), 515c
Nódulo
  auriculoventricular (AV), 247
  sinoauricular (SA), 247
Nor-binaltorfimina, 518t
Noradrenalina (NA), 143, 145-147, 145f, 177, 467-468
  acción, 185t
  alerta y estado de ánimo, 468
  almacenamiento, 180
    fármacos que afectas al almacenamiento, 192
  aspectos funcionales, 467-468
  captación
    fármacos que afectan a la captación, 193t
    inhibidores, 195, 196f
  cotransmisión, 149-150, 151f
  inhibición de la acetilcolina, 160
  inhibidores de la recaptación, 538, 572, 574t-576t
  liberación, 180-181
    fármacos que afectan a la liberación, 192-194, 193t
    regulación, 181, 181f
  presión arterial regulación, 468
  síntesis, 178-180
    fármacos que afectas a la síntesis, 192, 193t
  SNC, 467, 468f, 469c
  transportador, 151
Nordiacepam, 541, 543c
Noretisterona, 429, 430c, 433, 686
Norfloxacino, 635
  acción/efectos, 620
  aplicación clínica, 636c
  aspectos farmacocinéticos, 636-637
  resistencia, 624
Norgestrel, 429
Normetanefrina (NM), 183f
Nortriptilina, 572, 579-580
  aplicación clínica, 527, 586
  características, 574t-576t
  intervalo terapéutico, 582f
NOTCH4, 560
Núcleo
  accumbens (NAc), 469
    control de la ingesta de alimento, 397
  amigdaloide, 469
  arqueado (ARC), obesidad, 394, 396f
  septohipocámpico, 474-475
  supraquiasmático (NSQ), 478
Nucleocápside, 642
Nucleósidos, análogos, 645, 650c
Número de pacientes necesario para tratar (NNT), 100, 100c

O

Ob, gen, 394
Obatoclax, 75
Obesidad, 393-401, 399c
  abordajes farmacológicos, 399-400, 400f
  circuitos neurológicos que controlas
    el peso corporal y la conducta alimentaria, 394-397
  control del gasto de energía, 397
  definición, 393
  ejercicio físico, 398
  enfermedad cardiovascular, 393
  factores genéticos, 398-399
  fisiopatología, 397-399
  hormonas
    regulación
      del balance energético, 396f
      del peso corporal, 116-118, 395t
  ingesta de alimento, 397-398
    control, 394-397, 396f
  modelos animales, 95
  mórbida, 398
  nuevos abordajes del tratamiento, 400-401
  obesidad mórbida, 398
  problema sanitario, 393
  riesgo de diabetes tipo, 2, 393
  síndrome metabólico, 393
  trastorno del control homeostático
    del balance energético, 26-27
Oblimersén, 75
Octreótido, 384-385, 402, 686
  efectos adversos, 402-403
  gigantismo, 405
  tratamiento del síndrome carcinoide, 206
  varices esofágicas, 402
  vasoconstricción, 271-272
Oculomotor, nervio, 145
Ocupación de receptores, 12
Odanacatib, 447
Ofatumumab, 687
Ofloxacino, 635
  aplicación clínica, 636c
  aspectos farmacocinéticos, 636-637
Ojo, efectos
  de los agonistas muscarínicos, 162-163, 163f
  de los antagonistas muscarínicos, 164-165, 166c
  del sistema nervioso autónomo, 146t
Olanzapina
  acción, 566
  aplicaciones clínicas, 568c
    ansiedad, 538
    depresión, 586
    trastorno bipolar, 586, 587c-588c
  efectos adversos, 566
Oligonucleótidos
  antisentido, 716
  terapia génica, 716-717
Olopatadina, 332
Olsalacina
  absorción, 110
  aplicaciones clínicas, 378
Omalizumab, 346, 352, 710t
Omega, 3, 291
Omeprazol, 303-304, 370-371, 371f
Onchocerca volvulus, 671-672
Oncocercosis, 671-672
Oncogenes, 676-677
Ondansetrón, 375, 473, 475c, 682, 689-690
  antiemético, 474
Onicomicosis, 653
Opio, 515
Opioides, 515-526
  acciones
    celulares, 518-519
    farmacológicas, 519-521
  antagonistas, 526, 526c
  antiinflamatorios no esteroideos, 527
  aspectos
    farmacocinéticos, 521-524
    químicos, 516-517
  características, 522t
  dependencia, 521, 524c, 599t, 603c
  efectos adversos, 524
  estilo de vida, 704t
  estructuras, 516f
  mecanismo de acción, 518-519
  sitios de acción, 513f, 519
  terminología, 517c
  tolerancia, 521, 524c
Opsonina, 80
Orai1, proteína, 52
Orexina, antagonistas de receptores, 544
Orfanina FQ, 518t
Orfenadrina, 493
Organización biológica, niveles, 92f
Organización Mundial de la Salud (OMS), 393, 658
Organofosfatos, 110, 174
Orina
  alcalinización, 365
  alteración del flujo, 123
  fármacos que altera la excreción, 365
  pH
    efecto sobre la excreción, 124f
    fármacos que alteran el pH, 365
Orlistat, 399-400
  aplicaciones clínicas, 400c
  efectos adversos, 400
  estilo de vida, 704t
  farmacocinética, 400
Ornitina descarboxilasa, carencia, 714
Oro, compuestos, 327
Oseltamivir, 649, 650c
Osteoblastos, 439
Osteocalcina, 443
Osteocitos, 439
Osteoclastos, 439
Osteoide, 439
Osteomalacia, 444
Osteonectina, 439
Osteopenia, 444
Osteopontina, 70
Osteoporosis, 444, 692
  heparina, efectos adversos, 299
Osteoprotegerina (OPG), 441
Ototoxicidad, 635
Ouabaína, 259
Ovario de hámster chino (OHC), células, 709
Ovillos neurofibrilares, 488-489
Oxacepam
  aspectos farmacocinéticos, 541
  características, 539t
Oxaliplatino, 682-683
Oxazolidinonas, 637
  mecanismo de acción, 628t
Oxcarbacepina, 552-553
  dolor neuropático, 527
Oxeno férrico $(FeO)^{3+}$, 117f
Oxibato, 591c
Oxibutinina, 366
Oxicodona, 516, 522t, 525
  aspectos farmacocinéticos, 521-524
  dependencia, 599t
  estructuras, 516f
Oxidación, 118
  sistema P450, 116-117
Óxido
  nítrico (NO), 237-246, 478, 480c
    abordajes terapéuticos, 242-243, 244c
    acciones/efectos, 240-241, 242c
      defensa del huésped, 241
      neuronal, 241
      vascular, 241
    alteraciones clínicas, 243-244
    aspectos
      bioquímicos, 240-241
      celulares, 240-241
    biosíntesis y control, 237-239
    degradación, 239-240
    donantes/precursores, 242
    efectos, 478
    endógeno, 241t
    endotelio vascular, 267
    facilitación central, 510
    fisiopatología, 244c
    función en la inflamación, 225
    hemostasia y trombosis, 295-296
    inhibición, 243c
      de la síntesis, 242-243
    isquemia, 478
    liberación, 155
    metabolitos, 64
    neuromodulador, 449-450
    plasticidad sináptica, 478
    potenciación, 243
    sintasa (NOS), 237
      constitutiva, 237, 239f
      endotelial (eNOS), 237-239
      inducible, 237
      neuronal (nNOS), 237, 478
    sistema nervioso, 478
    SNC, 459
    transmisión NANC, 149, 152t
    transporte, 239-240, 240c
  nitroso, 498, 503, 507, 507c
    características, 505t
    efecto(s)
      farmacológicos, 501c
      sobre el sistema
        cardiovascular, 500
        respiratorio, 501
    inducción y recuperación, 504
    propiedades farmacocinéticas, 506c
Oxígeno miocárdico, consumo, 251-252
Oxintomodulina, 395t
Oxitetraciclina, 632
Oxitocina, 405, 435, 436c
  parto, 428
Oxiuros, 671, 673t
Oxotremorina, 158
Oxprenolol, 190

P

p-clorofenilalanina (PCPA), 472
p21, 68
P2X, receptores, 27, 52, 477
  ionótropos, 207, 209t, 210
P2Y, receptores, 477
  metabótropos, 207, 209t, 210
p53, gen, 68
p53, proteína, 68-69
P450 monooxigenasa, sistema, 116-118, 117f, 117t
  inhibición, 118-119
  variación biológica, 118
PABA. *Véase* Ácido *p*-aminobenzoico (PABA)
Paclitaxel, 685-686, 686c, 719-720
Paget, enfermedad, 444
  tratamiento, 444

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Pagoclona, 539
Palivizumab, 650, 710t
Palonosetrón, 375
Palpitaciones, 248-249
Paludismo, 658-666, 659c
  ciclo vital del parásito, 659-661, 661c
  tratamiento. *Véase* Antipalúdicos
    farmacológico y quimioprofilaxis, 661t
Pamidronato, 444, 444f
Pancitopenia, 634
Páncreas endocrino, glucemia, 384c
Pancuronio, 167, 171c
  características, 168t
  efectos adversos, 168
Pánico, trastorno, 536
Panitumumab, 687, 688c
Pantoprazol, 370
Papaverina, 273, 437
Para-metoxianfetamina, 596
Paracelso, 692
Paracetamol, 118, 324, 324c, 526-527, 527c
  asma, 348
  aspectos farmacocinéticos, 324
  conversión enzimática, 23
  efectos adversos, 324, 693-694, 693c, 695c, 695f
  sobredosis, 322
  toxicidad, 119
  tratamiento de combinación, 527
Parada asistólica, 248-249
Parafina líquida, 376
Parálisis
  aminoglucósidos, 635
  prolongada inducida por suxametonio, 170
Paratión, 172, 174t
Parecoxib, 318t, 325
Pared celular, 615
Pares craneales, 145
Pargilina, 583-584
Paricalcitol, 446
Parkina, mutaciones génicas, enfermedad de Parkinson, 491
Parkinson, enfermedad (EP), 491-496, 493c
  aspectos moleculares, 492-493
  cambios neuroquímicos, 491-492
  características, 491-492
  dopamina, 468, 491-492
  estimulación cerebral, 496
  fármacos, 493-496, 494f, 496c
    agonistas de dopamina, 494-495
    amantadina, 495
    antagonistas de acetilcolina, 495
    inhibidores de la MAO-B, 495
    levodopa, 493-494
  fumadores, 607
  modelos animales, 96
  neurotoxinas, 492
  nuevos abordajes farmacológicos, 495
  patogenia, 492-493
  plegamiento anómalo y agregación de proteínas, 483t
  terapia génica, 495
  trasplante neural, 495
Paromomicina, 667
Paroxetina, 538, 572, 574t-576t, 577, 579c
Partición
  coeficientes, 504
  fármacos, 107-108
  sangre:gas, coeficiente, 504
Pasireótido, 403
Pasteur, Louis, 1
«Pastillas para dormir», 545c
Patrones moleculares asociados a patógenos (PMAP), 78-79
Pazopanib, 688
PD-1, receptor de muerte, 72
PDGF. *Véase* Factor de crecimiento dependiente de plaquetas (PDGF)
PECAM. *Véase* Molécula de adhesión de plaquetas al endotelio (PECAM)
Pegfilgrastim, 313
PEGilación, 710
Pegvisomant, 405
Penciclovir, 114-115
Pendred, síndrome, 418
Pendrina (PDS), 418
Penicilamina, 327
  teratogenicidad, 697t
Penicilina(s), 327, 365, 620c, 623, 630-631, 633c, 719-720
  acción/efectos, 617
  actividad antimicrobiana, 630-631
  aplicación clínica, 630c
  aspectos farmacocinéticos, 631
  barrera hematoencefálica, 112
  descubrimiento, 626
  efectos adversos, 631, 693, 701-702, 702c
  excreción, 122, 360
  mecanismos de acción, 630
  procaína, 111
  tipos, 630-631
Penicilina G. *Véase* Bencilpenicilina
Penicilina V. *Véase* Fenoximetilpenicilina
Penicillium griseofulvum, 655
Peniciloilpolisina, 701
Pentamidina, aplicaciones clínicas
  Pneumocystis, 669
  tripanosomiasis, 667-668
Pentazocina, 516f, 517c, 518, 522t, 526
Pentilenetetrazol (PTZ), 541
Pentosano polifosfato, 497
Pentostatina, 684, 684c
Pepsinógeno, 367
Péptido(s)
  barrera hematoencefálica, 113
  biosíntesis, 223-224, 223f
  diversidad, 224
    corte y empalme de genes, 224
    modificación postraduccional, 224
  endotelio vascular, 267
  estructura, 222
  inhibidor gástrico (GIP), 380
  insulinótropo similar al glucagón (GIP), 385
  intestinal vasoactivo (VIP), 149, 152t, 344
  natriurético(s), 361
    auricular (ANP), 254, 270
    cardíacos, 254
  natriurético B (BNP), 254
  natriurético C (CNP), 254, 267
  opioides, 518t
  precursores, 223-224
  regulación, 223-224
  relacionado
    con agutí (AgRP), 396, 396f
    con el gen de la calcitonina (CGRP), 39, 224, 509
      antagonistas, 509
      facilitación central, 510
      migraña, 203
      transmisión NANC, 152t
      vía nociceptiva, 513
  secreción, 224
  similar
    al glucagón (GLP), 400
    al glucagón 1 (GLP-1), 385, 395t
  tráfico, 224
  vasoconstricción, 271, 272c
Péptido C, 381
Peptidoglucano(s), 615
  capa, 626
  síntesis, 617-618, 617f-618f
Peptidomiméticos, 222
Perampanel, 556
  acción, 552
  propiedades, 551t
Perfenacina, 375
Pergolida, 494-495
Periciacina, 566
Pericitos, 101
Perifosina, 75
Permeabilidad, coeficiente, 102
Peroxidación lipídica, 694
Peroxinitrito, 478
  anión, 239-240
Peso corporal, regulación
  control de circuitos neurológicos, 394-397
  función de las hormonas, 116-118
Petidina/meperidina, 516, 516f, 517c, 522t, 525
  aplicaciones clínicas, 377
  efecto de la enfermedad, 136
  interacciones farmacológicas, 584, 584c
PGE_1, 437
pH, 103
  partición, 103-104, 103f-104f
Picrotoxina, 465
«Pie de atleta», 653
Piel, 335-343, 337c
  defensa frente a los virus, 643
  efecto(s)
    de los antiinflamatorios no esteroideos, 321
    del sistema nervioso autónomo, 146t
  enfermedades frecuentes, 337-339
  estructura, 335-337, 337f
  fármacos, 339, 339c
    que actúan por otros mecanismos, 342
  vía de administración, 110
Píldora combinada, 433-434, 434c
  consideraciones, 433-434
  efectos
    adversos frecuentes, 433
    beneficiosos, 434
Pili sexuales, 622
Pilocarpina, 161
Pimecrolimús, 328
Pinocitosis, 102
Pinza de voltaje, técnica, 45
Pioglitazona, 390, 398
Piperacilina, 630, 630c
Piperacina, 621, 673
Piracetam, 461, 555-556, 595
Piracinamida, 639, 639c
  efectos adversos, 639
Pirantel, 621, 621c
Pirencepina, 158, 165
Piretrinas, 535
Piridostigmina, 172, 174t
  barrera hematoencefálica, 113
  efectos, 173
Pirimetamina, 620c, 629, 664
  acción/efectos, 616-617
  aplicaciones clínicas, 627c
    paludismo, 662, 666c
    toxoplasmosis, 669
  efectos adversos, 665
  estructura, 663f
  farmacocinética, 665
  interferencia con la síntesis o la acción del folato, 630c
  tratamiento del paludismo, 617
Pirimetamina-sulfadiacina, 669
Pirimetamina-sulfadoxina, 664

Pirimidinas, 207
acción/efectos, 620
análogos, 684, 684c
fluoradas, 654
Pirimidinorreceptores, 207
Piroxicam, 318t
Pivmecilinam, 630
Pizotifeno, 205t, 475c
Placebo, 99
respuesta, 99
Plántago, semilla, 376
Plaquetas
adhesión y activación, 301-304, 302f
difosfato de adenosina, 210
efectos
del etanol, 610
de la 5-hidroxitriptamina, 198
función, 303c
5-hidroxitriptamina, 197
respuesta inmunitaria innata, 83
Plasma
concentración de fármaco, 125
distribución de fármaco, 113
metabolismo farmacológico, 118
Plásmido(s)
conjugativos, 623
promiscuos, 623
resistencia a antibióticos, 622
Plásmidos R, 622
Plasmina, 286, 304
Plasminógeno, 286
activadores, 304
Plasmodium, 658
falciparum, 658, 661
knowlesi, 658
malariae, 658, 661
ovale, 658, 661
vivax, 658, 661
Platelmintos, 671
Platino, compuestos, 682-683
Plegamiento anómalo, 482, 483f
Plexo mientérico, 367
PMAP. *Véase* Patrones moleculares asociados a patógenos (PMAP)
Pneumocystis, 669
carinii, 653, 669
jirovecii, 658, 669
Podofilotoxina, 342
Poli-[ADP-ribosa]-polimerasa (PARP), 253f
Policitemia *rubra vera*, 315
Poliénicos, antibióticos, 621
Polietilenglicol, 710
Polimixina(s), 621, 628t, 633c, 638
Polimixina B, 638
Polimorfismos, 138
de único nucleótido (SNP), 106, 138
Polipéptido(s), 709-710
amiloide de los islotes, 385
pancreático (PP), 380
Poliproteínas, 647
Polisacáridos, complejo, 626
«Polvo de ángel», 596
Pomelo, zumo, 118
Poractant alfa, 353
Porfímero, 689
Porfiria intermitente aguda, 138-139
Porfobilinógeno desaminasa (PBGD), 138
Porina, 624
Posaconazol, 655-656
Poscarga, 250, 265
Posdespolarización, 249, 249f
Potasio
equilibrio, 360
iones, potencial de acción, 55
liberación inducida por suxametonio, 170
pérdida y diuréticos tiacídicos, 363
Potencia relativa, 92-93
Potenciación a largo plazo (PLP), 457f, 459
Potencial
de acción, 54, 56, 247, 248f
fármacos y toxinas en los canales implicados, 58f
episodios eléctricos y iónicos, 55-56
de placa motora (ppm), 160
postsináptico
excitador (ppse), 160
lento, 160
rápido, 160
inhibidor (hiperpolarizante) lento, 160
PP, células, 380
PPADS, 210
PPAR. *Véase* Receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR)
Practolol, 190
Pralidoxima, 174, 175f
Pramipexol, 493-495
Pramlintida, 385
Prasugrel, 303, 626-627
angina inestable, 254
aplicación clínica, 304
Pravastatina, 289
Prazicuantel, 672-673
Prazosina, 188t, 189
Pre-Bötzinger, complejo, 520
Preacondicionamiento isquémico, 250
Precarga, 250, 265
Prednisolona, 686
enfermedad intestinal crónica, 378
oral
enfermedad pulmonar obstructiva crónica, 353
estado asmático, 352
Prednisona, 414
Preferencia de lugar condicionado, estudios, 600
Pregabalina
aplicaciones clínicas
ansiedad, 538
dolor neuropático, 527c
epilepsia, 555
propiedades, 551t
Pregnano X, receptor, 44t
Pregnenolona, 410
Preladenant, 495
Prenilación, 30-31
Preprohormona, 223-224
Preproinsulina, 381
Preproopiomelanocortina (POMC), 396f, 405-406
Presenilinas, 96
Presión
arterial
diabetes mellitus, 386
efectos sobre la ACh, 155, 156f
pulmonar, 282
diferencial, 265-266
intraocular
aumento inducido por suxametonio, 170
fármacos que reducen la presión, 163t
regulación, 162-163
de llenado ventricular, 250-251
parcial
de dióxido de carbono en sangre arterial (P_ACO_2), 344
de oxígeno (PO_2), 251-252
en sangre arterial (P_AO_2), 344
Prilocaína
efectos, 532-533
propiedades, 532t
Primaquina
aplicaciones clínicas
paludismo, 662, 665, 666c
Pneumocystis, 669
efectos adversos, 665
estructura, 663f
farmacocinética, 665
Principios terapéuticos alternativos, 2-3
Priones, 615
Probenecid, 331, 630c
acción, 365
eliminación/excreción, 123
interacciones farmacológicas, 324
Procaína, 172, 532-533, 627-629
aplicación clínica, 630c
historia, 530
propiedades, 532t
Procainamida, 257, 701
acción/efectos, 256
metabolismo, 139
Procarbacina, 682
Procariotas, 615
Procaspasa, 9, 73
Procesado postraduccional, 709
Prociclina, 493
Proclorperacina, 375
Procolecistocinina (pro-CCK), 224
Productos finales de glucosilación avanzada (AGE), 385-386
Profármacos, 114-115, 119-120
Profase, 68
Proflavina, 620
Progestágeno(s), 429-430, 430c, 686
acciones, 429
actividad antiandrogénica, 431-432
aplicaciones clínicas, 430c
aspectos farmacocinéticos, 429
efectos adversos, 430
minipíldora, 434, 434c
preparaciones, 429
Progesterona, 425, 427c
efecto de retroalimentación negativa sobre el hipotálamo, 425
embarazo, 425-426
receptor, 44t
vías biosintéticas, 427f
Proglumida, 368
Proguanilo, 662, 664-666, 666c
acción/efectos, 616-617
estructura, 663f
farmacocinética, 665
interferencia con la síntesis o la acción del folato, 630c
Prohormona convertasas, 224
Prolactina, 405
acciones, 405
efecto sobre los estrógenos, 428
receptor, 405
secreción
modificación, 405
regulación, 405, 405f
Prometacina, 332t, 373
acción, 562
insomnio, 544
interacción farmacológica, 137
Pronetalol, 693
Prontosil, 626-627
Propanidida, 172
Propantelina, 163-164, 377
Propiedades farmacocinéticas, 720
Propiltiouracilo, 418-420
Propiverina, 366
Propofol, 501, 502t, 503c, 507c
Propranolol, 256t, 257, 538
acción, 188t, 190
dependencia del alcohol, 613
ensayos clínicos, 98
raza, 134

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Propranolol *(cont.)*
trastornos tiroideos, 423
tratamiento de la migraña, 205t
uso deportivo, 705t
Prorrenina, 367
Prosencéfalo magnocelular, núcleos, 474-475
Prostaciclina (PGI_2), 217, 295-296
acción/efectos, 217
endotelio vascular, 266-267
inflamación, 218
vasodilatación, 273
Prostaglandina(s) (PG), 217
dolor, 514-515
efectos adversos, 436
función renal, 361
preparaciones, 436
respuesta de las neuronas aferentes nociceptivas, 515f
secreción de ácidos gástricos, 369
síndrome carcinoide, 206
Prostaglandina D_2
acción/efectos, 217
asma, 346
inflamación, 218
Prostaglandina E (PGE), 150f, 372
Prostaglandina E_2
endotelio vascular, 266-267
inflamación, 218
Prostaglandina G_2, endotelio vascular, 266-267
Prostaglandina H_2, endotelio vascular, 266-267
Prostanoides, 214-218, 218c
acción/efectos, 217-218
aplicaciones clínicas, 219c
catabolismo, 217
endotelio vascular, 266-267
función en la inflamación, 218
receptores, 217, 217t
Protamina, sulfato, 298
Proteasa(s), 67
inhibidores, 288, 647-648, 648t, 650c-651c
receptores activados, 30
activación, 31f
Proteína(s)
Aβ
enfermedad de Alzheimer, 488-489, 488f
inhibición de la neurodegeneración, 491
adaptadora (AP), 70, 70f
adhesivas, 70
básica principal, 348
eosinófila, 83
catiónica eosinófila, 83, 348
cinasa
activada
por AMP (AMPK), 388
por mitógenos (MAPK), 41
por mitógenos, sistema, 33, 35
activación, 38f
dependiente del GMPc (PKG), 42f
inhibidores, anticancerosos, 680, 681t, 687-688, 688f
cinasa A, 33, 237-239
cinasa B, 41, 237-239
cinasa C, 35, 237-239
desacopladas (UCP), 398
de desacoplamiento mitocondrial (UCP), tejido adiposo pardo, 397
dianas de unión a fármacos, 6-17
enfermedades por plegamiento anómalo, 496
fármacos, 709-710
de fase aguda, 88
fosfatasa 1, subunidad reguladora, 1B. *Véase* DARPP-32 (fosfoproteína de 32 kDa regulada por dopamina y AMPc)
fosforilación, 39-42
de fusión, 710
genomanipuladas, 708, 710
inflamatoria de macrófagos (MIP)-1, 227t
inhibidoras de cinasas (KIP), 68
metabolismo, 382t
modificadoras de la actividad de los receptores (RAMP), 39
morfógenas óseas (BMP), 441
plasmáticas, 106-107, 107f, 108c
precursora del amiloide (APP), 96, 488-489
problemas de fabricación, 709-710
quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1), 82, 227t
receptores, 24-44
recombinante, 709
reguladoras de la señalización de proteínas G (RGS), 31
similar a transferrina, 310
síntesis, 618, 619f
sustrato del receptor de insulina (IRS), 384
de transferencia de ésteres de colesterol (CETP), 286, 288
translocadora, 540
de unión
al elemento de respuesta al AMPc (CREB), 602-603
de penicilina, 618, 630
Proteína C, 295-296
reactiva, 88, 288-289
Proteína(s) G
control de los sistemas efectores celulares, 37c, 37f
dianas, 33-35
función, 30-33, 32f, 32t
mutaciones, 48
señalización independiente, 39
Proteoglucanos, 70
Proteosoma, 67
Protirelina, 403, 418-419
Protooncogenes, 676-677
Protozoos, 658
interacciones huésped-parásito, 658
tratamiento. *Véase* Antiprotozoarios
Protrombina, 297f
Protuberancia, neuronas noradrenérgicas, 467, 468f
Provirus, 642-643
PRR. *Véase* Receptores de reconocimiento de patrones (PRR)
Prucaloprida, motilidad digestiva, 376
Pruebas
farmacocinéticas, 720
farmacológicas, 720
génicas
combinadas (metabolismo y diana), 141
HLA, 140
relacionadas
con la diana farmacológica, 141
con el metabolismo farmacológico, 140-141
modelos animales, 95c, 561-562, 692
ansiedad, 536-537
depresión, 573-577
enfermedad, 94-96
epilepsia, 548
genéticos y transgénicos, 95-96
recompensa inducida por fármacos, 600
neuropsicológicas, 537
toxicológicas preliminares, 720
Prurito, 338
efecto de los opioides, 520
tratamiento farmacológico, 336t
Pseudomonas, 627t
aeruginosa, 626, 635-636
Psicoestimulantes, 453t
Psicotomiméticos, 453t, 589-597, 590t, 597c
dependencia, 599t
Psicotrópicos
clasificación, 452-453, 453t
efectos, 452
Psilocibina, 590t, 595-596, 597c
Psoriasis, 338
en placas, 338
tratamiento farmacológico, 336t
Pubertad precoz, 136
Pulmón(es)
de granjero, 89
metabolismo de fármacos, 118
vía de excreción, 116
Pulverizadores nasales, 111
Purgantes, 376
Purinas, 207-211, 476-477, 480c
análogos, 620, 684, 684c
mediadores, 208c, 208f
perspectivas futuras, 211
Purkinje, fibras, 247
Púrpura trombocitopénica, 301

Q

QT largo, síndrome, 60, 256-257
Queratinocitos, 335-336
Querníctero, 135
Quetiapina, 538
acción, 565-566
aplicaciones clínicas, 586, 587c-588c
características, 563t-564t
Quilomicrones, 286
Quimasa, 276
Quimiocinas, 228
antagonistas de receptores, 648t
respuesta inmunitaria innata, 79-80
Quimioprofilaxis, paludismo, 661t, 662
Quimiotaxinas, 79-80
Quimioterapia, 615-625, 676
antecedentes, 615
base molecular, 615-621, 616c
dianas, 616-620, 616c, 616f, 620c-621c
fibras musculares, 621
membrana, 620-621
orgánulos intracelulares, 621
reacciones
de clase I, 616
de clase II, 616-617
de clase III, 617-620
Quimioterápicos, dianas, 22
Quina, extractos, estilo de vida, 703
Quinacrina, 497
Quinagolida, 405
Quinidina, 257
acción/efectos, 256
Quinina, 662-664, 666c
efectos adversos, 664, 701, 702c
estructura, 663f
excreción, 360
farmacocinética, 664
Quino, corteza, 1
Quinolina-metanoles, estructura, 663f
Quinolonas, 635-637
aplicación clínica, 635-636, 636c
aspectos farmacocinéticos, 636-637
efectos adversos, 637

espectro antibacteriano, 635-636
mecanismo de acción, 628t, 636f
resistencia, 624
Quinupristina, 636c, 637
Quiralidad, 116

R

Rabeprazol, 370
Raf, 41
Rafe, núcleos, 473
Ralfinamida, 529
Raloxifeno, 428-429, 429c, 446
efectos adversos, 446
Raltegravir, 649, 650c-651c, 651
Ramelteón, 478, 544
RAMP. *Véase* Proteínas modificadoras de la actividad de los receptores (RAMP)
Ranibizumab, 112
Ranitidina, 370
RANTES. *Véase* Regulado por activación, expresada y secretada por linfocitos T normales (RANTES)
Rapamicina, 719-720
Ras, 41, 384
Rasagilina, 493, 495
Rasburicasa, 331
Rascado, efecto de la histamina, 213
Raynaud, enfermedad, 282
Raza, respuesta farmacológica, 134
Rb, proteína, 68
Reacción(es)
cutáneas urticariales, 567
farmacológicas adversas/efectos perjudiciales, 692-702
clasificación, 692-693
no relacionadas con la acción farmacológica, 693
relacionadas con la acción farmacológica, 692-693. *véanse también* Carcinógenos; Excitotoxicidad; Hipersensibilidad; Reacciones idiosincrásicas; Teratogenicidad; Toxicidad; fármacos específicos
galvánicas cutáneas, 537
hematológicas, 701
hidrolíticas, 118
idiosincrásicas, 506, 693
«al queso», 584
Reblandecedores de las heces, 376
Rebote esteroideo, 340
Reboxetina, 572, 574t-576t, 582
Receptor(es), 22, 23f
acoplados a proteínas G (GPCR), 24, 25f, 27-39, 27t, 31c, 467-468
activados por proteasas, 30, 31f
constitutivamente activos, 37
desarrollos en biología, 35-39
desensibilización, 36, 38f
especificidad de agonistas, 37-39
estructura, 26f
molecular, 28-30, 30f
familias, 29, 29t
modulación presináptica, 149
oligomerización, 36-37
RAMP, 39
activación, 8, 8f
constitutiva, 12-14
activado(s)
por proliferadores de peroxisomas (PPAR), 44, 398
de peroxisomas γ (PPARγ), 390
por proteasas, 31f
activador del factor nuclear kappa B(NFκB) (RANK), 441
de adenosina, 207, 209t, 477
bloqueadores, 208c
adrenérgicos. *Véase* Adrenorreceptores
de andrógenos (AR), 44t
de androstano constitutivo (CAR), 44, 44t
antagonistas. *Véase* Antagonistas
cambio, 17
clasificación, 8
clonación, 24
control de la expresión, 47-48
desensibilización, 18f
enfermedad, 48
de estrógenos acoplado a la proteína G (GPER), 428
estructura molecular, 25-26, 26f
de factor
de crecimiento epidérmico humano, 2, 687
de necrosis tumoral (TNFR), 72
fármacos, 6-7
farnesoide (ácido biliar) (FXR), 44
glucocorticoide, 44t
de heptahelicoidales. *Véase* Receptores acoplados a proteínas G
heterogeneidad, 25-26
de huérfanos, 22, 24, 42
de inositol trifosfato (IP_3R), 53
interacciones farmacológicas, 8-10
aspectos cuantitativos, 18-20
ionótropos. *Véase* Canales regulados por ligandos
de irritación, 344
metabótropos. *Véase* Receptores acoplados a proteínas G
mineralocorticoide, 44t, 415
modelo de dos estados, 13-14, 14f
de muerte, 71
muscarínicos
de acetilcolina (mAChR), 145, 157-158, 165c
acciones de ACh, 155
activación, 475
agonistas, 157t, 158, 161-163, 162t, 476
aplicación clínica, 163, 164c
efectos, 162-163, 163f, 163t
relaciones estructura-actividad, 161-162
antagonistas, 157t, 158, 163-165, 164t
aplicación clínica, 165, 166c
asma, 350, 350c
efectos, 164-165
enfermedad de Parkinson, 493, 495
densidad, enfermedad de Alzheimer, 489
esquizofrenia, 566
fármacos que afectan a los receptores, 161-165
M_1 («neuronales»), 157, 344
M_2 («cardíacos»), 157-158, 160, 344
M_3 («glandulares/de músculo liso»), 158, 344
M_4, 30f, 158
M_5, 158
subtipos, 157, 157t
antagonistas, aplicaciones clínicas, 375
nicotínicos de acetilcolina (nAChR), 145, 155-157, 475, 476t
acciones de la ACh, 155
agonistas, 156t, 157, 166t, 529
antagonistas, 156t, 157, 166t, 476
clases, 155, 156t
dependencia de la nicotina, 604
modulación presináptica, 149
nucleares, 25, 25f, 27t, 42-44, 45c
clasificación, 43-44
control de la transcripción de genes, 43
estructura, 26f, 43, 43f
farmacológicamente significativos, 44t
opioides, 517, 518c
agonistas, 518
antagonistas, 518, 526
efectos funcionales, 518t
del oxisterol hepático (LXR), 44
de péptidos natriuréticos (NPR), 254
proliferación, 148
proliferador de peroxisomas, 44t
proteínas, 24-44
purinérgicos, 207
de reconocimiento de patrones (PRR), 78-79
familia de TLR, 80t
de reserva/repuesto, 10
hipótesis, 8-9
sensoriales periféricos, efectos del consumo de tabaco, 605
de siete segmentos transmembrana. *Véase* Receptores acoplados a proteínas G
similar al receptor de calcitonina (CRLR), 39
sistemas fisiológicos, 7
subtipos, 25-26
tipos, 24-25, 27t
dominio de oligomerización de unión a nucleótidos, 78-79
NOD. *Véase* Receptores de tipo dominio de oligomerización de unión a nucleótidos
Toll (TLR), 39, 79
PRR, 80t
translocación, 17
transmembrana acoplados a la proteína G, 470
unidos a cinasas, 24, 25f, 27t, 39-42, 41c
y afines. *Véase* Receptores unidos a cinasas
estructura, 26f
fosforilación de proteínas, 39-42
mecanismos de cascada, 39-42, 40f
transducción de señal, 42f
unión a fármacos, 8-9, 20c
xenobióticos (SXR/PXR), 44
Recidiva, 601
Reflejo tusígeno, depresión, efecto de los opioides, 520
Refuerzo positivo, 600
Regeneración, 74-75, 74c
de tejidos, 74
Regulado por activación, expresada y secretada por linfocitos T normales (RANTES), 82
Regulador
de conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), 65, 66c
de transporte de la fibrosis quística (CFTR), 712
Remifentanilo, 522t, 524-525
Remoxiprida, 565
Renina, 355
inhibidores, 274t, 275
Renina-angiotensina, sistema, 270-271, 270f
Renina-angiotensina-aldosterona, sistema, 274, 274t
Repaglinida, 389
Reparación, 74, 74c
Reserpina, 180, 192, 491
acción, 193t, 195c, 560
aplicaciones clínicas, motilidad digestiva, 377
hipertensión, 277

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Resinas de unión a ácidos biliares, 290, 291c
Resistencia
  farmacológica, 17
  a múltiples fármacos (RMF), 622, 625c
    transportadores, 23
Resolvinas, 220
Respiración
  control de la respiración, 344
  fisiología, 344-345
  glándulas, 344-345, 345c
  receptores sensitivos, 345
  regulación de la musculatura, 344-345, 345c
  vasos sanguíneos, 344-345, 345c
  vías
    aferentes, 345
    eferentes, 344-345
Respuesta
  biológica, modificadores, 689
  humoral, 84-87
  inflamatoria, 78, 78c
    adversa, 88-89
    resolución, 89
  inmunitaria
    adaptativa, 78, 83-88, 84c
      fase
        efectora, 84-88, 85f
        de inducción, 83-84, 85f
      mediada
        por anticuerpos (humoral), 84-87
        por células, 86f, 87-88
    adquirida. *Véase* Respuesta inmunitaria adaptativa
    adversa, 88-89
    innata, 78-83, 79c
      episodios
        celulares, 81-83
        vasculares, 79-81
      reconocimiento de patrones, 78-83
        respuestas, 79-83
    mediada por células, 86f, 87-88
    subversión por virus, 644
  mediada por anticuerpos (humoral), 84-87
Restaurante chino, síndrome, 484
Reteplasa, 306
Retículo
  endoplásmico, excitotoxicidad, 484
  sarcoplásmico (RS), 50
  sarcoplásmico/endoplásmico ATPasa (SERCA), 51f
Retigabina, 529, 556
  acción, 552
  propiedades, 551t
Retinoblastoma (Rb)
  gen, 69f
  proteína, 68
Retinoide(s), 341, 341f
  teratogenicidad, 697t, 700
  X, receptor (RXR), 42, 44t
Retroalimentación autoinhibidora, 148-149, 181, 181f
Retrovirus, 620, 644c
  replicación, 642-643
  vectores en la administración de genes, 712, 713f
«Revolución de la biología molecular», 708
Reye, síndrome, 323
Rho A/Rho cinasa, sistema, 33, 35
Rianodina, 53
  receptores (RyR), 53
    contracción del músculo
      cardíaco, 60-61
      esquelético, 60
Ribavirina, 650
Ribonucleótido reductasa, 315
Ribosomas, 618
Rickettsias, 444
  tratamiento, 444
Rifabutina, tuberculosis, 638
Rifamicina, 620
Rifampicina, 434, 620, 626, 638-639, 639c
  efecto(s), 120, 121f
    adversos, 639
  excreción, 122
  inducción de enzimas microsómicas, 119
  interacciones farmacológicas, 350, 437-438
  lepra, 640, 640c
  resistencia, 623-624
  tuberculosis, 638
Riluzol, 484
Rimonabant, 235
  acciones/efectos, 479
  obesidad, 399
Riñón(es), 355-366, 356t
  aclaramiento renal, 122
  difusión a través del túbulo renal, 123, 123t
  equilibrio acidobásico, 360
  fármacos que actúan sobre el riñón, 361-364
  filtración glomerular, 122
  función
    renal, 355
      prostaglandinas, 361
    tubular, 356-360
  nefrona, 355-361, 356f
    aparato yuxtaglomerular, 355, 356f
    diuréticos que actúan directamente sobre las células, 361-364
    filtración glomerular, 355-356
    irrigación, 355
  péptidos natriuréticos, 361
  secreción tubular, 122-123, 122t-123t
  vía de excreción, 116, 122-123, 124c
    moléculas orgánicas, 360-361
Riociguat, 240, 283
Risedronato, 444f, 445
Risperidona
  acción, 562, 566
  aplicaciones clínicas, 568c
    ansiedad, 538
    trastorno bipolar, 586, 587c-588c
  características, 563t-564t
Ritmo reentrante, 249, 249f
Ritodrina, 436
Ritonavir, 647
Rituximab, 329, 330t, 687, 688c
Rivaroxabán, 299
Rivastigmina, 489, 490t
  aplicación clínica, 490c
Rizatriptán, 205t
Ro64-6198, 518t
Robo vascular, 261
Rofecoxib, 321
  efectos adversos, 693
Roflumilast, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, 353
Rolipram, 33-34
Roll Back Malaria, programa, 658
Ropinirol, 493-495
Ropivacaína, 532-533
Rosácea, 338
  esteroidea, 340
  tratamiento farmacológico, 336t
Rosiglitazona, 390
Rosuvastatina, 289
Rotenona, 492
Rotigotina, 495
Rubefacción, 291
Rufinamida, 556
  propiedades, 551t
Rupatadina, 220, 332t
Ruxolitinib, 688
RXR. *Véase* Retinoide X, receptor (RXR)

S

S-metil-L-tiocitrulina, 242-243
S-nitrosoacetilpenicilamina (SNAP), 240-241
S-nitrosoglutatión (SNOG), 240, 242
Safinamida, 495
Salbutamol
  acción, 185t
  asma, 349, 349c
  contracción uterina, 436
  estado asmático, 352
  hiperpotasemia, 366
  interacción farmacológica, 136
  uso deportivo, 705t
Salcatonina, 447
  aplicaciones clínicas, 447c
Salicilato, 323
  cinética de saturación, 130
  deficiencia de acetilación del fármaco, 139
  excreción, 360
Salicilismo, 323
Salivación, efecto
  de los agonistas muscarínicos, 162
  de los antagonistas muscarínicos, 164
Salmeterol
  acción, 185t
  asma, 348, 349c
  enfermedad pulmonar obstructiva crónica, 353
Salmonella, 377, 627t
Salvado, 376
Salvinorina A, 590t, 595, 597
San Antonio, fuego, 201
Sangre
  flujo, 265
  5-hidroxitriptamina, 197
  sistema hematopoyético, 308
Saquinavir, 650c-651c
Sarafotoxina S6c, 268-269
Sarizotán, 495
Sartanes
  aplicaciones clínicas, 277c
  vasodilatación, 276
Sativex, 528, 557
Saxagliptina, 391
Saxitoxina (STX), 534-535
SB 612111, 518t
Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), 289, 289f
Scatchard, gráfico, 19
Schild, ecuación, 19
Schistosoma
  haematobium, 671
  japonicum, 671
  mansoni, 671
Schlemm, canal, 162-163, 163f
Secreción
  bronquial, efectos
    de los agonistas muscarínicos, 162
    de los antagonistas muscarínicos, 164
  gástrica
    ácida, 367-372, 369c, 368f
      efectos de la histamina, 213
      inhibición/neutralización, 369-371
        antagonistas de los receptores H_2 de la histamina, 370

antiácidos, 371
inhibidores de la bomba de protones, 370-371
regulación
células parietales, 367-369, 368f
coordinación de factores, 369
efectos del etanol, 610
γ-secretasa, 488-489, 488f
Sedantes, 453t
Segundo gas, efecto, 504
Segundos mensajeros, 53
Seguridad farmacológica, 720
Selegilina, 492-493, 495, 583
Seletracetam, 555-556
Selfotel, 487
Semivida de eliminación ($t_{1/2}$), 127
Sena, 376, 673
Sensación térmica, 513-514, 514t
Señalización química
sistema nervioso central, 449-453, 450f
vía nociceptiva, 513-515
Sepsis/septicemia, 243
Serina/treonina cinasas, 39
receptoras, 39
Sermorelina, 403
Serotonina
síndrome, 578
transportador (SERT), 197-198
Sertindol, efectos adversos, 566
Sertoli, células, 426-427
Sertoli-Leydig, células, tumores, 338
Sertralina, 538, 572, 574t-576t, 577, 579c
Sertürner, Friedrich, 1-2
«Sesgo de publicación», 99
Sesquiterpeno lactonas, 665
Seudohipoparatiroidismo, 136
Seudorreceptores, 644
Sevelamer, 365-366
Sevoflurano, 503, 506-507, 507c
características, 505t
inducción y recuperación, 506
metabolismo, 506
SH2, dominio, proteínas, 41
Shigella, 377, 627t
Sibutramina
estilo de vida, 704t
obesidad, 399, 400f
Significación de resultados, 98
Sildenafilo, 33-34, 240
disfunción eréctil, 437
estilo de vida, 704c, 704t
interacción farmacológica, 137
Silenciamiento génico, 643-644
Simeticona, 371
Simvastatina, 289
Sinapsis
colinérgicas
efectos de las anticolinesterasas, 172-173
episodios eléctricos, 160-161, 160f
ganglionares, 160, 160f
Sinaptobrevina, 64
Sinaptotagmina, 64
Síndrome
de abstinencia, 601
alcohólico fetal (SAF), 610
antipsicótico maligno, 567
carcinoide, 206
de inmunodeficiencia adquirida (sida). *Véase* VIH/sida
del niño gris, 135, 634
nefrótico, 362
respuesta farmacológica, 136
de secreción inadecuada de ADH (SIADH), 408
Sintaxina, 64
Sinucleína, 96
mutaciones del gen, enfermedad de Parkinson, 491
α-sinucleína, 492
función normal, 492-493
Sirolimús, 115, 328, 719-720
Sistema(s)
administración de fármacos especiales, 114-115
biliar
afectación por fármacos, 378
excreción, 122
endocrino
efecto(s)
de los antipsicóticos, 566
del etanol, 610
véase también Sistema neuroendocrino
fibrinolítico, 81f
respuesta inmunitaria innata, 80
hematopoyético, 308
inmunitario
helmintos, 674
mediadores, 222
nervioso
autónomo
anatomía y fisiología básicas, 144-145, 144f, 147c
función en la inflamación, 88
mediadores químicos, 143-154
principales efectos, 146t
transmisores, 145-147, 147c
central (SNC)
acción farmacológica, 449-453, 453c
dianas, 450-451
adenosina, 210
depresores, dependencia, 599t
efecto(s)
de las aminas simpaticomiméticas de acción indirecta, 195
de los anestésicos generales, 500
de los anestésicos locales, 532-533
de los antagonistas muscarínicos, 165, 166c
de las anticolinesterasas, 173-174
del etanol, 608-609
de la 5-hidroxitriptamina, 198
de la monoaminooxidasa, 182
de la nicotina, 604-605, 604f
de los opioides, 519-520
de las quinolonas, 637
del tetrahidrocannabinol, 231
esquema de interconexiones neuronales, 452f
estimulantes, 589-597, 590t
aplicaciones clínicas, 591-592, 591c
función en la inflamación, 88
5-hidroxitriptamina, 197
mediadores químicos, 451t
señalización química, 449-450, 450f
transmisión química, 449-453, 451c. *Véase también* Neurotransmisión
entérico, 144, 367
excitación, 54
inflamación, 88
parasimpático, 144
control del corazón, 253-254
liberación de insulina, 381-382
periférico, 143
simpático, 144
control del corazón, 252-253, 252f
función en el control del gasto de energía, 397
neuroendocrino
función en la inflamación, 88
mediadores, 222
teoría monoamínica de la depresión, 571
vascular, 265-284
endotelio, 266-269, 266f
angiogénesis, 267
endotelina, 268-269, 268t
estructura, 265-266
función, 265-266
músculo liso, 267c
función del endotelio en el control, 270c
relajación, 280
tono, 266-271
Sitagliptina, 391
Sitio de unión ortostérico, 15
SNARE, 64
Sobredosis, 692
SOC. *Véase* Canales de calcio regulados por las reservas (CRR)
Sodio
absorción, 358f
aurotiomalato, 327
bicarbonato, 366
cromoglicato, 378
estibogluconato, 668
iones
potencial de acción, 55
transporte, 64-65
mecanismos, 65f
oxibato, 465, 592
picosulfato, 376
Solubilidad lipídica, anestésicos generales, 498-499, 499f
Somatomedinas, 404
Somatorelina, 403
Somatostatina, 384-385, 402-403, 403f, 419
análogos, 686
aplicaciones clínicas, 529
secreción de ácidos gástricos, 369
Somatotropina, 403-405
Somatótropos, 402
Somatropina, 403-404
Somogyi, efecto, 387
Sorafenib, 688c
Sotalol, 258
acción/efectos, 256-257
aplicaciones clínicas, 258c
estereoselectividad, 118
mecanismo de acción, 256t
Speed. *Véase* Anfetaminas
Staphylococcus, 623, 627t
resistencia, 624
Staphylococcus aureus, 617
resistencia, 623
a meticilina (SARM), 624
Stat, 41
Sterculia, 376
Stevens-Johnson, síndrome, 140, 701-702
Stim1, proteína, 52
Streptococcus, 627t
Streptomyces, 634
Strongyloides stercoralis, 671
Subdermis, 335, 337
Submucoso, plexo, 367
Succinato ferroso, 310
Succinil-CoA, 312
Sucralfato
efectos adversos, 372
protección de la mucosa gástrica, 372
Sudoración
efecto
de los agonistas muscarínicos, 162
de los antagonistas muscarínicos, 164
vía de excreción, 116
Sufentanilo, 525
Sugammadex, 169, 171c

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Suicidio, antidepresivos, 586
Sulconazol, 655-656
Sulfadiacina, 627, 627c
Sulfadoxina, 617, 664, 666c
  estructura, 663f
Sulfametoxazol, 627
  interferencia con la síntesis o la acción del folato, 630c
Sulfamidas, 327, 626-629, 664
  acción/efectos, 616
  aplicación clínica, 627c
  descubrimiento, 2
  efectos adversos, 629, 701-702
  estructura, 629f
  farmacocinética, 629
  interacción farmacológica, 137
  interferencia con la síntesis o la acción del folato, 629f, 630c
  mecanismo de acción, 627-629, 628t
  metabolismo, 139
  resistencia, 624
  unión, 107
Sulfanilamida, 626-627
Sulfapiridina, 326-327
Sulfasalacina, 326-327, 627
  aplicaciones clínicas, 378, 627c
Sulfatación, 222
Sulfato ferroso, 310
Sulfhidrilo, grupos, modificación, 694
Sulfinpirazona, 331
  acción, 365
  interacciones farmacológicas, 324
Sulfonas, 664
Sulfonilureas, 388-389, 389t
  aplicación clínica, 389
  aspectos farmacocinéticos, 388
  efectos adversos, 389
  interacciones farmacológicas, 389
  mecanismo de acción, 388
  receptor (SUR), 47
  regulación de canales, 23
Sulindaco, 318t
Sulpirida
  acción, 565
  características, 563t-564t
Sumatriptán, 200, 473, 475c
  migraña, 474
  tratamiento de la migraña, 205t
  vasoconstricción, 271
Sunitinib, 688
Superficies epiteliales, vía de administración, 110-112
Superfusión en cascada, 91
Superóxido
  anión, 239-240
  dismutasa (SOD), 486, 485f
Supresión de la inhibición inducida por despolarización (SID), 235
SUR. *Véase* Sulfonilurea, receptor (SUR)
Suramina, 210, 667-668
  efectos adversos, 668
  farmacocinética, 667-668
Surfactantes, 353
Survivina, 75
Sustancia(s)
  gelatinosa, 509
  gris periacueductal (PAG), 511
  lipófilas, 116
  de reacción lenta de anafilaxia (SRS-A), 218-219
Sustancia P, 226, 509
  facilitación central, 510
  modulación postsináptica, 149
  síndrome carcinoide, 206
  sistema respiratorio, 344
  transmisión NANC, 149, 152t
  vía nociceptiva, 513
    antagonista, 511f
  vómitos, 372
Suvorexant, 544
Suxametonio, 160-161, 168, 171c, 172
  características, 168t
  efectos adversos, 170, 170f
  farmacocinética, 168
  sensibilidad, 138

T

Tabaco
  estilo de vida, 704t
  consumo, 604c
    abordajes farmacológicos, 607-608
    consumo anual, 604f
    efectos
      efectos periféricos, 605
      farmacológicos, 604-605
      nocivos, 606-607, 607c
      sistema nervioso central, 604-605, 604f
    síndrome de abstinencia, 601. *véanse también* Nicotina; Tabaco, consumo
Tacalcitol, 341
Tacrina, 489, 490t
Tacrolimús, 328
Tadalafilo, 240, 437-438
  interacciones farmacológicas, 437
Taenia
  saginata, 671
  solium, 671
Tafenoquina, 662, 665
  farmacocinética, 665
Talasemia, 310
β-talasemia, 716t
Talidomida, 689
  efectos adversos, 698
  teratogenicidad, 697t, 699, 699t
Tamaño de partículas y absorción intestinal, 109
Tamoxifeno, 286, 428-429, 686, 687c
  acción antiestrogénica, 429, 429c
  CIP2D6, 141
  dislipidemia, 288
Tamsulosina
  acción, 188t, 189
  aplicaciones clínicas, 366, 432
Tapsigargina, 53
Taquicardia, 248
  agonistas de adrenorreceptores β_2, 349
  inducida por atropina, 164
  supraventricular (TSV), 248-249
  ventricular, 248-249
Taquifilaxia, 17
TARGA. *Véase* Tratamiento antirretrovírico de alta actividad (TARGA)
Tártaro emético, 672
Tasa de filtración glomerular (TFG), 134
Tau, proteína, 488f, 489
Taurina, uso deportivo, 706
Taxanos, 685-686
TCF4, 560
Tebaína, derivados, 517c
Tedatioxetina, 584
Tegafur, 684
Tegaserod, 201
Teicoplanina, 632
Tejido(s)
  adiposo, 397
    blanco, 397
    pardo, 397
    partición de fármacos, 107-108
  blandos, necrosis, 300-301
  celular subcutáneo, 335
Telbivudina, 647
Telcagepant, 203
Telitromicina, 635
Telofase, 68
Telomerasa, 677-678
Temacepam, 543c
  aplicaciones clínicas, 544
  características, 539t
Temblor, 349
Temocilina, 630
Temoporfina, 689
Temor, 536
Temozolomida, 682
Tenia del quiste hidatídico, 672
Tenofovir, 647
Tenoxicam, 318t
Teofilina, 208c, 258, 590t, 591c, 593
  asma, 349, 350c
  aspectos farmacocinéticos, 350
  efectos, 594
    adversos, 350
  mecanismo de acción, 349-350
  uso concomitante con quinolonas, 637
Teoría celular, 1
Terapia génica, 708, 711-714
  administración, 711-714, 712t, 715c
    estrategia
      ex vivo, 712
      in vivo, 712
  aplicaciones, 714-717, 716t
    abordajes con oligonucleótidos, 716-717
    cáncer, 714, 715c
    defectos monogénicos, 714-715, 716f
    enfermedad
      cardiovascular, 715-716
      infecciosa, 715
  control de la expresión génica, 714, 715c
  cuestiones sociales, 714
  definición, 709c
  seguridad, 714, 715c
  uso potencial, 709c
  vectores
    no víricos, 713
      ADN plasmídico, 714
      liposomas, 713
      microesferas, 713
    víricos, 712-713
      adenovirus, 712
      retrovirus, 712, 713f
Teratogenicidad, 697-698, 697t, 699f, 700c
  mecanismo, 698-699
  naturaleza de los efectos farmacológicos, 698t
  pruebas, 699
  teratógenos humanos definidos y probables, 699-700
  toxicidad de los fármacos anticancerosos, 679
Terazosina, 432
Terbinafina, 656-657
Terbutalina
  acción, 185t
  asma, 349, 349c
Teriparatida, 446
Terminaciones
  nerviosas
    acciones de los agonistas de los receptores adrenérgicos, 184
    efectos
      de los adrenorreceptores, 179t
      de la 5-hidroxitriptamina, 198
    nociceptivas, quimiosensibilidad, 513-515
  presinápticas, 148-149

Testosterona, 426-427, 430-431
  administración, 111
  aspectos farmacocinéticos, 431
  secreción, 427
  síntesis, 427f
Tétanos, toxina, 465
Tetrabenacina, 141, 496
Tetraciclina(s), 632-634
  acción/efectos, 636c
  aplicaciones clínicas, 633c
  aspectos farmacocinéticos, 633
  efectos adversos, 634
  espectro antibacteriano, 633
  interacción farmacológica, 372
  mecanismo de acción, 628t, 633
  partición en grasa/tejidos, 108
  resistencia, 623
Tetracosáctido, 406
Tetraetilamonio, 176
Tetrahidrobiopterina (H_4 B), 237
Tetrahidrocannabinol, estilo de vida, 703
Δ^9-tetrahidrocannabinol (THC), 231, 232f, 557, 590t, 595
Tetrahidrofolato (FH_4), 311, 617
Tetrahidrogestrinona (THG), 706
Tetrodotoxina (TTX), 56-58, 534-535
TGF. *Véase* Factor de crecimiento transformante (TGF)
TGF-β. *Véase* Factor de crecimiento transformante β (TGF-β)
Tiabendazol, 672
Tiacidas, uso deportivo, 705t
Tiagabina, 462, 555
  acción, 549
  ansiedad, 538
  propiedades, 551t
Tiamina, déficit, 610
Tiaprofénico, ácido, 318t
Tiazolidinedionas, 390
  aplicación clínica, 390
  aspectos farmacocinéticos, 390
  efectos, 390
    adversos, 390
  mecanismo de acción, 390
  receptores nucleares, 44
Tibolona, 430
Ticarcilina, 630, 630c, 633c
Ticlopidina, 303
Tiempo
  de protrombina (TP), 300
  de tromboplastina parcial activado (TTPa), 298
Tigeciclina, 632
Timidilato, síntesis, acción de metotrexato y fluorouracilo, 684f
Timolol, 111
TIMP. *Véase* Inhibidores tisulares de metaloproteinasas (TIMP)
Tinea
  capitis, 653
  corporis, 653
  cruris, 653
  pedis, 653
Tinidazol, aplicaciones clínicas
  amebiasis, 667, 667c
  giardiasis, 669
  tricomoniasis, 669
Tiña, 653
Tioconazol, 655-656
Tioguanina, 684
Tiopental, 107-108, 498, 501-502, 502t, 503c, 507c
Tioperamida, 213
Tiopurina(s), 140-141
Tiopurina-*S*-metiltransferasa (TPMT), 140-141
Tiotepa, 682
Tiotropio, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, 350, 353
Tioureilenos, 422
  aspectos farmacocinéticos, 422
  efectos adversos, 422
  mecanismo de acción, 422
Tiramina, 194, 584, 591
  acción, 193t, 195c
  interacción farmacológica, 137
Tirilazad, 487
Tirofibán, 304
Tiroglobulina, 418
Tiroides, 418-424, 422c
  ácino, 418
  anomalías, 421
  carencia, 421
  fármacos usados en enfermedades tiroideas, 421-423, 423c
    aplicación clínica, 423c
  folículo, 418
  luz del folículo, 418
  regulación de la función, 418-420
Tiroperoxidasa, 418
Tirosina, 517
  cinasas receptoras (RTK), 39, 40f, 79
  hidroxilasa, 179, 560
  yodación de residuos, 418, 419f
Tirotoxicosis. *Véase* Hipertiroidismo
Tirotropina, receptores, activación, 48
Tirótropos, 402
Tiroxina (T_4), 418, 420f
  acciones, 421-423
  metabolismo, 420-421
    y remodelado óseo, 444
  transporte, 420-421
Tizanidina, 557
TLR. *Véase* Receptores tipo Toll (TLR)
TNF. *Véase* Factor de necrosis tumoral (TNF)
TNF-α. *Véase* Factor de necrosis tumoral (TNF) α
TNFR. *Véase* Receptor de factor de necrosis tumoral (TNFR)
Tobramicina, 634
Tocilizumab, 330t
Tofos, 330-331
Tolazolina, 12
Tolbutamida, 107, 388, 389t
Tolcapona, 493
Tolerabilidad, 720
Tolerancia, 602-603
  fármacos, 17-18
  mecanismos, 602-603
Tolterodina, 163-164, 366
Tolvaptán, 280, 408
Tomografía
  computarizada (TC), 487
  por emisión de positrones (PET), 9
Tonabersat, 556
Topiramato, 555
  aplicaciones clínicas
    dependencia del alcohol, 614
    dolor neuropático, 527
  dependencia del etanol, 611c
  embarazo, 557
  propiedades, 551t
  teratogenicidad, 700
Topoisomerasa, 635-637, 637c
Topotecano, 686c
Torcetrapib, 288
Toremifeno, 686
«Tormenta
  autoinmunitaria», 701
  de citocinas», 228-229, 711
Torsades de pointes, 256-257
Tos, 353-354
Toxicidad, 693-700
  interacciones
    covalentes, 694, 694c
    no covalentes, 694, 694c
  lesión y muerte celulares, 693-695, 694c, 695f
  pruebas, 693
  renal, 655
  tipos, 693c
Toxina
  botulínica, 170, 171c, 465, 557
    aplicaciones clínicas, 171, 528
    estilo de vida, 703, 704t
    potencia, 171
  pertúsica, 33
Toxocara, 672
Toxoplasma gondii, 658, 669
Toxoplasmosis, 669
TRAIL, 72
Tramadol, 522t, 525-526
Tranilcipromina, 572, 574t-576t, 582-583, 584c
Transcobalaminas, 312
Transcripción génica, control por receptores nucleares, 43
Transcriptasa inversa, enzima, 642-643
Transgenes, 714
Transmisión
  colinérgica, 143, 155-176
    efectos de los fármacos, 161-176
    episodios eléctricos, 160-161, 160f, 161c
    fármacos potenciadores, 171-176
    fisiología, 158-161, 159f
  no adrenérgica no colinérgica (NANC), 149, 152t
  noradrenérgica, 177-196, 183c
    fármacos que afectan a la transmisión, 182-195, 185t, 193t
    fisiología, 178-182
  química, principios generales, 147-153
Transmisor(es)
  lento, 64
    liberación, 64f
  y moduladores, 467-481
  rápido, 64
    liberación, 64f
Transportador(es), 23, 23f
  aniónicos orgánicos (TAO), 104-106, 122, 122t
  barrera hematoencefálica, 452
  catiónicos orgánicos (TCO), 104-106, 105f-106f, 122, 122t
  de dopamina (DAT), 151
  de intercambio Na^+-Ca^{2+} (NCX), 51f
  de membrana, 151-152
    de endocannabinoides (EMT), 234
  de monoaminas extraneuronal (EMT), 181t, 182, 195
  de noradrenalina (NET), 181t, 182
    inhibición, 195
  de solutos (TS), 102, 104
  vesicular(es), 151-152
    de monoaminas (VMAT), 180, 181t
Transporte
  iónico epitelial, 64-66, 66c
    mecanismos, 65f
  mediado por portadores, 104-106
  neurotransmisores, 151
Transposones, 622, 622f
Transrepresión, hipótesis, 416
Trastorno(s)
  afectivos, 570
  bipolar, 557, 570

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Trastorno(s) *(cont.)*
tratamiento farmacológico, 586-587, 587c
cutáneos
principales fármacos, 339-342
tratamiento farmacológico, 336t
por déficit de atención
dopamina, 468
con hiperactividad (TDAH), 591-592
del desarrollo neurológico relacionado con el alcohol (TDNRA), 610-611
farmacocinéticos monogénicos, 138-139
obsesivo-compulsivo, 536
psiquiátrico, 449
Trastuzumab, 687, 688c, 710t, 711, 722
HER2, 141
Tratamiento
anti-IgE, 352
antihipertensivo, inhibición de la neurodegeneración, 491
antirretrovírico de alta actividad (TARGA), 650-651
electroconvulsivo (TEC), 585
Trazodona, 572, 574t-576t, 582, 583c
Trematodos, 671
sanguíneos, 673t
Treosulfán, 682
Treponema, 627t
pallidum, 631
Tretinoína, 689
Triamtereno, 364
aspectos farmacocinéticos, 364
efectos adversos, 364
excreción, 360
Triazolam, aplicaciones clínicas, 540-541
Tribavirina, 650
Tribendimidina, 675
Trichinella spiralis, 671-672
Trichomonas vaginalis, 668-669
Trichophyton, 653, 654t
Trichuris trichiura, 671
Tricocéfalo, 671
Tricomoniasis, 669
Trifluoperacina, 375
Trifluoroacetilcloruro, 701
Trifosfato de adenosina (ATP), 207, 208f, 476-477
acción/efectos, 208c
cotransmisión, 149-150, 151f
excitotoxina, 476-477
inflamación, 210-211
mediador, 210-211
neurotransmisor, 210
nocicepción, 210
receptores, 477
transmisión NANC, 149, 152t
transmisores, 476
vía nociceptiva, 515
Triglicéridos, 286
Trihexifenidilo, 493
Trilostano, 410
Trimetoprim, 620c, 627, 629-630, 669
acción/efectos, 616-617
aplicación clínica, 627c
aspectos farmacocinéticos, 629
efectos adversos, 630
estructura, 629f
interacción farmacológica, 137
interferencia con la síntesis o la acción del folato, 629f, 630c
mecanismo de acción, 629
resistencia, 624
véase también Cotrimoxazol
Trimetoprim-sulfametoxazol, 669
Trinitrato de glicerilo/nitroglicerina (NTG), 242
administración, 110
aplicaciones clínicas, 378
insuficiencia cardíaca, 280
farmacocinética, 262
Trinucleótidos, enfermedades neurodegenerativas por repetición, 496
Tripanocidas, 667-668
Tripanosomiasis, 667-668
africana humana (TAH), 667
americana, 667
Triple respuesta, 213
Triptanos, 205
Triptófano, 197
hidroxilasa, 197
Triptorelina, 686
Triyodotironina (T_3), 418, 420f
acciones, 421-423
metabolismo, 420-421
transporte, 420-421
Troglitazona, 390
Trombina, 30, 294-295
directa, inhibidores, 299
función en la coagulación, 294-295
inhibidores directos activos por vía oral, 299
Trombo, 293
arterial, 293
formación, 294f
venoso, 293
Trombocitopenia, 701
inducida por heparina (TIH), 298-299
Trombofilia, 293
Trombomodulina, 295-296
Trombopoyetina, 313-315
Trombosis, 286, 295c, 297-301
definición, 293
endotelio vascular, 295-296
Trombospondina, 70
Tromboxano(s), 214
A_2, 217
acción/efectos, 217
inflamación, 218
Tropicamida, 163-164
Troponina, infarto de miocardio, 255
Troponina C, 250
Trospio, 366
TRP
canales, 513-514, 514t
aplicaciones clínicas, 529
ligandos de canales, 529
TRPA1, 513, 514t
TRPM8, 513, 514t
TRPV1, 513, 514t, 515c
Trypanosoma, 658
brucei, 667
cruzi, 667
Tsé-tsé, mosca, 667
Tub, gen, 394
Tuberculina, reacción, 89
Tuberculosis, 638-639
Tubo digestivo, 367-379
absorción de fármacos, 109-110
control
hormonal, 367
neuronal, 367
efectos
de los antagonistas muscarínicos, 165, 166c
de los antiinflamatorios no esteroideos, 321
de la 5-hidroxitriptamina, 197-198
de la histamina, 213
de los opioides, 520
fármacos protectores de la mucosa, 372
histamina, 212-213
toxicidad de los fármacos anticancerosos, 679
Tubocurarina, 160, 160f, 167, 171c, 475
características, 168t
efectos adversos, 168
liberación de histamina, 213
Tubulina, 331
Túbulo(s)
colector, 358-360
contorneado proximal, 357, 357f
distal, 358, 359f
diuréticos, 362-363
renales, 355
asa de Henle, 357-358
colectores, 358-360
contorneado proximal, 357, 357f
distales, 358, 359f
multiplicador e intercambiador a contracorriente medular, 357-358
secreción, 122-123, 122t-123t
inhibición, 123
Tumores, crecimiento, invasión y metástasis, 74
Turner, síndrome, 404-405
TXA_2, síntesis, inhibidores, 302f

U

Ubicuitina, 67
UGT1A1*28, 141
UK Prospective Diabetes Study, 386
Úlcera
«de los chicleros», 668
péptica, 367
Uncinarias, 671
Unión
fármacos
activación de receptores, 8f
proteínas
diana, 6-17
plasmáticas, 106-107, 107f, 108c
reacción, 18-19
receptores, 8-9, 9f, 20c
hermética, 358f
neuromuscular, 174-176, 175f
acetilcolina, 159-160
efectos de las anticolinesterasas, 173
«Uniportadores», 104-105
Urato, cristales, 330
Uricosúricos, 331
Uridina
ácido glucurónico, difosfato, 118. *Véase también* Difosfato de uridina ácido glucurónico (UDPGA)
difosfato. *Véase* Difosfato de uridina (UDP)
monofosfato. *Véase* Monofosfato de uridina (UMP)
Urodilatina, 361
Urticaria, 338
efecto de los opioides, 520
tratamiento farmacológico, 336t
Útero, 435-436
estimulantes, 435-436, 436c
aplicaciones clínicas, 436c
motilidad, 435
relajantes, 436

V

Vacunación/vacunas
antihelmínticas, 675
efectos adversos, 701
VIH, 651

Vacuolas alimenticias, 621
Vago, 143
  nervio, 145
«Vagusstoff» (sustancia vagal), 143
Valaciclovir, 114-115, 649c
Valdecoxib, 325
  efectos adversos, 693
Validez
  aparente, 95
  de construcción, 95
  predictiva, 95
Valproato, 452
  acción, 552
  aplicaciones clínicas
    ansiedad, 538
    epilepsia, 554, 556c
    trastorno bipolar, 586, 587c-588c
  efectos adversos, 554
  embarazo, 557
  propiedades, 550t
  teratogenicidad, 697t, 700
Valsartán, 274t, 276
Vancomicina, 626, 632, 633c
  absorción, 110
  acción/efectos, 617
  aplicación clínica, 624, 632
  efectos adversos, 632
Vandetanib, 688
Vardenafilo, disfunción eréctil, 437
Vareniclina, 165, 603c, 607
Variables subrogadas, 98
Variación
  genética, respuesta a los fármacos, 137-139
  individual, 133-142, 134c
    edad, 134-135
    embarazo, 136
    enfermedad, 136
    raza, 134
Varicela, 642-643, 649c
  zóster, virus, 642-643, 649c
Varices esofágicas, octreótido, 402
Vasoconstricción, 268
  alcaloides del cornezuelo del centeno, 201-202
  efecto de la adrenalina, 177
  5-hidroxitriptamina, 199t
  receptores de endotelina, 268-269
Vasoconstrictores, fármacos, 271-272, 271t, 272c
Vasodilatación
  bradicinina, 225
  efecto
    de la adrenalina, 177
    de los anestésicos locales, 533
    de los antiinflamatorios no esteroideos, 320
  5-hidroxitriptamina, 198
  óxido nítrico, 243-244
  receptores de la endotelina, 268-269
Vasodilatadores, fármacos, 271t, 272-276, 273c
  acción
    directa, 272-273, 277c
    indirecta, 274-276, 277c
  aplicaciones clínicas
    enfermedad de Raynaud, 282
    hipertensión pulmonar, 283
  mecanismo de acción desconocido, 273, 277c
Vasopresina. *Véase* Hormona antidiurética (ADH)
  receptores mutados, 48
Vasos
  rectos, 355
  sanguíneos, 145
  efectos
    de la 5-hidroxitriptamina, 198
    del sistema nervioso autónomo, 146t
  locales, 677
Vaughan Williams, clasificación, 256t
VDR, 341
Vecuronio, 167, 171c
  características, 168t
  distribución, 113
  efecto de la enfermedad, 136
  excreción, 122
VEGF. *Véase* Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)
Velocidad
  constante de eliminación k_{e1}, 127
  de flujo espiratorio máximo (VFEM), 344
Venlafaxina, 538, 572, 581, 582c
  aplicaciones clínicas, 527, 586
  características, 574t-576t
Verapamilo, 258, 674
  acción/efectos, 263
  aplicaciones clínicas, 209, 259c
  bloqueador de la conexión receptor-respuesta, 17
  efectos adversos, 263
  mecanismo de acción, 256t
  vasodilatación, 272
Veratridina, 58, 535
Verrugas, 339
  tratamiento farmacológico, 336t
Vesamicol, 159, 170
Vía(s)
  de administración, 108-112, 108f. *véanse también* fármacos específicos; vías específicas
  alternativa, 80
  dopaminérgica(s)
    del SNC, 469-470, 469f
    tuberohipofisaria, 402, 470, 472
  eferente autónoma, 144
  extrínseca, apoptosis, 72-73
  mesocortical, 469
  mesolímbica, 469, 560
  nigroestriada, 469, 470f
  de recompensa, 600-601
  de retroalimentación negativa
    corta, 402
    larga, 402
  urinarias, trastornos, 366
Vibrio, 627t
Vidarabina, 620c
Vigabatrina, 462, 555
  acción, 549
  propiedades, 551t
VIH/sida, 643f, 644-645, 646f-647f
  terapia génica, 715
  tratamiento, 651c. *Véase también* Antivíricos
    de combinación, 650-651, 651c
  vectores en la administración de genes, 713
  VIH-1, 644
  VIH-2, 644
Vilazodona, 572, 574t-576t
Vildagliptina, 391
Vinblastina, 685
Vinca, alcaloides, 685, 719-720
  efecto sobre la hormona antidiurética, 408
  inhibición de la hormona antidiurética, 360
Vincristina, 685, 686c
Vindesina, 685
Vinflumina, 685
Virchow
  Rudolf, 1
  tríada, 293
Virión, 642, 643f
Virus, 644c
  adenoasociado, 713
  ADN. *Véase* ADN virus
  ARN, 642, 644c
    replicación, 642
  defensas del huésped, 643-644
  estructura, 642, 643f, 643t
  evasión de las defensas del huésped, 644
  función y antecedentes históricos, 642-643
  interacción huésped-virus, 643-644
  patógenos, 642
  sincitial respiratorio, 650
  vectores en la administración de genes, 712-713
Vitamina B_{12}, 312, 313c
  administración, 312
  aplicaciones clínicas, 312c
  carencia, 311
  mecanismo de acción, 312
Vitamina D
  análogos, 341
  metabolismo y remodelado óseos, 441-443, 442f-443f
    aplicaciones clínicas, 446c
    homeostasis mineral del hueso, 444c
    preparaciones, 446
Vitamina K, 296-297, 296f
  administración, 296-297
  antagonistas, 299
  aplicaciones clínicas, 297c
  aspectos farmacocinéticos, 296-297
  epóxido reductasa, componente 1 (VKORC1), 141, 142f, 299
  warfarina, 296f-297f
Voltaje, dependencia, 56
Volumen
  de distribución (V_d), 113-114, 125
  espiratorio forzado en 1 segundo (FEV_1), 344, 346f
  sistólico, 250
    ventricular, 250
  telediastólico, 250
Vómitos, 372-375
  control, 373f
  efecto de los opioides, 520
  mecanismo reflejo, 372-373, 374c
Voriconazol, 655-656
Vortioxetina, 577

W

Ward-Romano, síndrome, 256-257
Warfarina, 296f-297f, 299-300
  administración, 299-300
  antagonismo farmacocinético, 15-17
  aspectos farmacocinéticos, 299-300
  efectos
    adversos, 300-301
    del etanol, 612
  eliminación/excreción, 122
  estereoselectividad, 118
  factores
    que atenúan el efecto, 300
    que potencian el efecto, 300
  genotipificación de CIP2C9 + VKORC1, 141
  interacciones farmacológicas, 137, 324
  mecanismo de acción, 299
  pruebas farmacogenómicas, 139-140
  rifampicina, 639
  teratogenicidad, 697t, 700
  variación, 133
Weismann, barrera, 708
Wilson, enfermedad, 327

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Wiskott-Aldrich, síndrome, 716t
Wolff-Parkinson-White, síndrome, 258
Wuchereria bancrofti, 671-672

X

Xanomelina, 569
Xantina oxidasa, 118, 330
«Xenobióticos», 116
Xenón, 487, 498-499
  efecto(s)
    farmacológicos, 501c
    sobre el sistema
      cardiovascular, 500
      respiratorio, 501

Y

Yersinia, 627t
Yodo radiactivo, 421-422
Yodo/yoduro, 422-423
  captación, 418
  concentración plasmática, 419-420
  oxidación, 418, 419f
Yohimbina
  acción, 188t, 189
  aplicación clínica, 437
Yuxtaglomerular, aparato, 270, 355, 356f

Z

Zafirlukast
  acción/efectos, 219
  aplicaciones clínicas, 350
Zaleplón, aplicaciones clínicas, insomnio, 544
Zanamivir, 649
Ziconotida, 528
Zidovudina, 647, 650c-651c
  acción/efectos, 114-115, 620
  efectos adversos, 647
Zileutón, 219
Zoledronato, 444, 444f
Zollinger-Ellison, síndrome, 369
Zolmitriptán, 205t
Zolpidem, 543c
  aplicaciones clínicas, 538
    insomnio, 544
  características, 539t
  selectividad de la subunidad α del receptos $GABA_A$, 540t
Zona
  fasciculada, 408
  gatillo quimiorreceptora (ZGQ), 112-113, 372
  glomerular, 408
  reticular, 408
Zonisamida, 556
  propiedades, 551t
Zopiclona
  insomnio, 544
Zotepina, 562c

RANG y DALE
Farmacología

OCTAVA EDICIÓN

Con acceso a Student Consult

H. P. Rang, MB, BS, MA, DPhil, Hon FBPharmacolS, FMedSci, FRS
J. M. Ritter, DPhil, FRCP, FBPharmacolS, FMedSci
R. J. Flower, PhD, DSc, FBPharmacolS, FMedSci, FRS
G. Henderson, BSc, PhD, FBPharmacolS, FSB

Accede a la información básica sobre farmacología que necesitas tanto en tus estudios como en la formación continuada.

A lo largo de 25 años, ***Farmacología*** de Rang y Dale ha proporcionado información esencial aplicada al ámbito de la ciencia clínica, necesaria para estudiantes y profesionales de la salud en el ámbito internacional. La octava edición de este texto continúa la tradición de excelencia que ha caracterizado a las anteriores, con cobertura de nuevos fármacos, incluyendo los de uso dermatológico, y nuevos elementos de consulta *online* en studentconsult.com (contenidos en inglés).

- Accede a la información farmacológica esencial, avalada por una fuente acreditada y con una destacada reputación en el ámbito internacional.
- Avanza en el conocimiento de todos los aspectos relevantes de la farmacología, partiendo del estudio molecular de los receptores y las acciones farmacológicas, y progresando hacia el análisis de las aplicaciones clínicas de los principales grupos de fármacos.
- Localiza los contenidos con facilidad y rapidez gracias al código de colores que permite una consulta ágil, complementada con gran número de referencias cruzadas.
- Domina los conceptos más complejos con ayuda de cuadros con puntos clave y aplicaciones clínicas, y mediante un exhaustivo apoyo iconográfico en color.
- Mantén actualizados tus conocimientos, consultando la nueva y más reciente información recopilada sobre cada tema, incluido un nuevo capítulo dedicado al conocimiento de los fármacos utilizados en el tratamiento de las afecciones de la piel.
- Optimiza el uso de la amplia dotación de nuevos y singulares recursos *online*, entre los que cabe citar cuestionarios en inglés con respuestas de opción múltiple asociados a los diferentes capítulos, que permiten una inmediata autoevaluación de los conocimientos adquiridos.

studentconsult.com

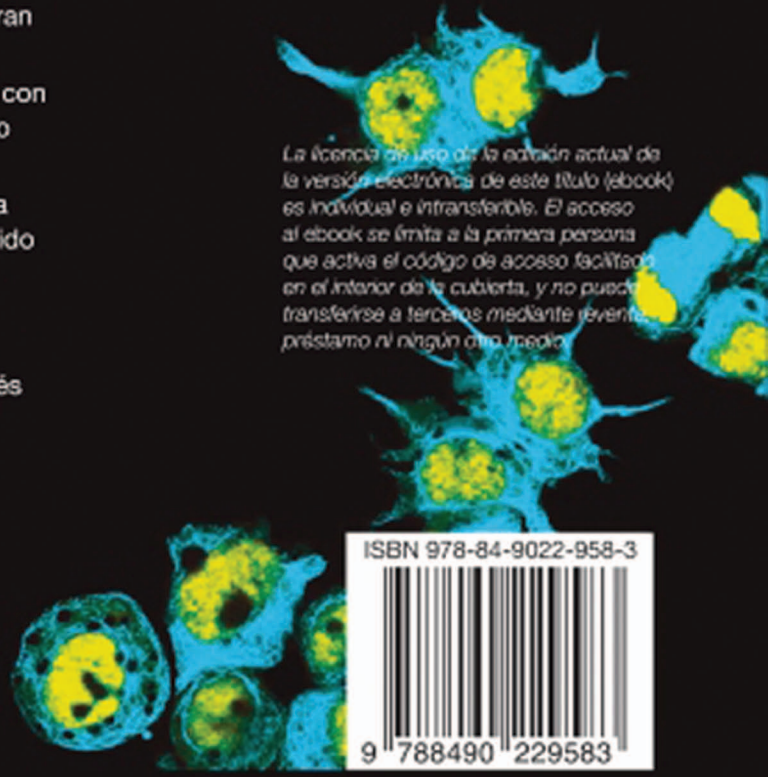
Disfruta de un nuevo nivel de aprendizaje gracias a nuestros ebooks con contenido multimedia.

Nuevas imágenes y elementos multimedia te permitirán interactuar con el contenido como nunca hasta ahora, ya sea desde tu Android™, iPhone®, iPad®, PC o Mac®. Los contenidos de StudentConsult.com están íntegramente en inglés. Accede al libro en StudentConsult.com hoy mismo.

- **Cuestionarios con respuestas de opción múltiple, apéndice y cuadros con puntos clave y aplicaciones clínicas.**
- Sistema fácil e intuitivo de **navegación y búsqueda.**
- Integración fluida y en tiempo real entre dispositivos, con **acceso al contenido con o sin conexión.**
- Posibilidad de compartir notas y destacados con otros usuarios a través de las **redes sociales.**
- **Acceso permanente al contenido:** conserva tus ebooks para siempre.

¡Busca las instrucciones para activar tu ebook en el interior de la cubierta!

La licencia de uso de la edición actual de la versión electrónica de este título (ebook) es individual e intransferible. El acceso al ebook se limita a la primera persona que activa el código de acceso facilitado en el interior de la cubierta, y no puede transferirse a terceros mediante reventa, préstamo ni ningún otro medio.



ISBN 978-84-9022-958-3
9 788490 229583

ELSEVIER
CHURCHILL
LIVINGSTONE

www.elsevier.es