



4

CIENCIAS BÁSICAS

4.ª edición

CURSOS CRASH

Editor de la colección Dan Horton-Szar

Asesor académico: Clive Page

Lo esencial en

Farmacología

Battista

booksmedicos.org



Toda la asignatura en un solo libro: ahorra un tiempo de repaso muy valioso.



Escrito por estudiantes de últimos cursos y recién licenciados: autores que saben cuáles son los conocimientos esenciales para el éxito en los exámenes.



Revisado por profesores universitarios: asegura la exactitud de la información.



Incluye acceso al contenido *online* de la obra en www.studentconsult.es

ELSEVIER
MOSBY

Lo esencial en Farmacología

www.medilibros.com



**Autores de la primera
y segunda edición:**

Magali N. F. Taylor

Peter J. W. Reide

James S. Dawson

Autor de la tercera edición:

Gada Yassin

www.medilibros.com

4^a edición

CURSOS CRASH



EDITOR DE LA COLECCIÓN:

Dan Horton-Szar

BSc(Hons), MBBS(Hons), MRCGP
Northgate Medical Practice Canterbury
Kent, UK

ASESOR ACADÉMICO:

Clive Page

BSc, PhD
Sackler Institute of Pulmonary Pharmacology
King's College London, UK

Lo esencial en Farmacología

Elisabetta Battista

BSc (Hons)
Fifth Year Medical Student
Guy's, King's and St Thomas'
King's College London
London, UK



Amsterdam Barcelona Beijing Boston Filadelfia Londres Madrid
ELSEVIER México Milán Munich Oflando Paris Roma Sidney Tokio Toronto



ELSEVIER

Edición en español de la cuarta edición de la obra original en inglés
Pharmacology

Copyright ©MMXII Elsevier Ltd. All rights reserved.

Revisión científica

Antonio Aguilar Ros

Especialista en Farmacia Hospitalaria

Profesor Agregado de Farmacología

Director de la Sección de Farmacología Clínica y Farmacia Hospitalaria

Universidad CEU San Pablo

Madrid

© 2013 Elsevier España, S.L.

Travessera de Gràcia, 17-21 - 08021 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 fotocopie 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: 978-0-7234-3630-0

ISBN edición española: 978-84-9022-318-5

Depósito legal: B. 11.905 - 2013

Servicios editoriales: GEA Consultoría Editorial, s.l.

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

Prólogo del editor de la colección

La serie *Cursos Crash* empezó a publicarse en 1997 y a día de hoy, 15 años después, sigue adelante con fuerza. La medicina nunca se detiene, y el trabajo de mantener esta serie, importante para los estudiantes de hoy en día, es un proceso constante. Esta cuarta edición se basa en el éxito de las anteriores e incorpora una gran cantidad de material nuevo y revisado, con el fin de lograr un texto actualizado respecto a la mejor práctica y las últimas investigaciones médicas y farmacológicas.

Como es habitual, escuchamos las opiniones de nuestros lectores, ya sea en grupos de discusión o mediante revisiones realizadas por estudiantes. En la cuarta edición hemos reescrito completamente la parte de autoevaluación para dar cabida a los formatos actuales de «respuesta única» y «preguntas de asociación». También se han rediseñado en gran parte las ilustraciones y la maquetación de los libros para hacerlos más atractivos durante las largas sesiones de repaso.

A pesar de realizar una revisión completa de los textos en cada nueva edición, seguimos manteniendo los principios en los que se basó la colección. Los *Cursos Crash* siempre contendrán la información imprescindible para los repasos de ciencias básicas y práctica clínica en un formato compacto y manejable. Los libros siguen conservando el equilibrio entre claridad y concisión, y aportan la profundidad suficiente para quienes aspiran a la excelencia. Los autores son estudiantes de medicina y médicos noveles que han realizado hace poco los exámenes a los que tú te enfrentas ahora, y la exactitud de la información ha sido comprobada por un equipo de asesores universitarios de todo el Reino Unido.

¡Os deseo todo lo mejor en vuestras futuras carreras!

Dr. Dan Horton-Szar

Prefacios

Autor

Con este libro pretendo explicar tanto la teoría como la aplicación clínica de la farmacología. Se trata de una obra accesible y puede usarse como apoyo para el estudio y para facilitar la revisión.

En el capítulo 1 se ofrece una revisión exhaustiva de los conceptos básicos de la farmacología a modo de introducción, para trabajar en los capítulos siguientes a partir de esos conceptos y centrarse en los sistemas corporales específicos. Esta nueva edición se presenta de forma clara y concisa, con abundantes viñetas clínicas e ilustraciones. Se ha añadido material nuevo sobre los últimos avances en farmacología y se ha actualizado la sección de autoevaluación, que ahora se presenta en una sección de «Preguntas de elección múltiple», para reflejar las estrategias de estudio actuales.

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

Elisabetta Battista

www.medilibros.com

Asesor académico

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

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

No me cabe ninguna duda de que este volumen será una herramienta útil para el estudio y la revisión de los estudiantes, además de ser una herramienta actualizada que permite al lector avanzar con rapidez en el estudio de la farmacología. Quiero hacer llegar mis más sinceras felicitaciones a Elisabetta Battista por la forma tan profesional en que ha actualizado este volumen, aumentando en gran medida su utilidad como herramienta de revisión para los estudiantes.

Clive Page

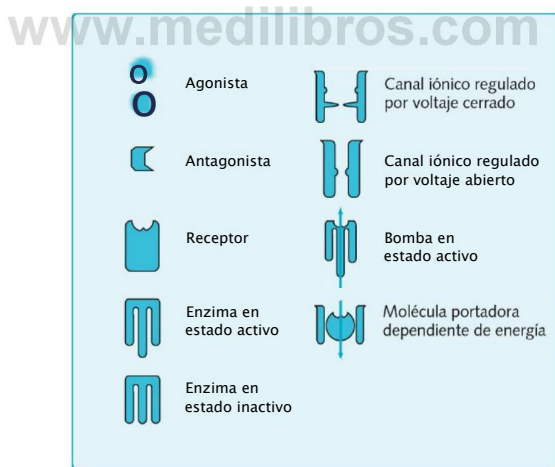
Agradecimientos

Quisiera agradecer al profesor Clive Page su continua orientación y aliento. También quiero dar las gracias a todas las personas que han colaborado en la creación de este libro en Elsevier. Y quisiera agradecer inmensamente a todos mis amigos y a mi familia el apoyo que me han dado durante la elaboración de este libro y a lo largo de toda mi carrera profesional. También quisiera agradecer a todos y cada uno de los miembros del King's College de Londres que me enseñaron medicina y farmacología clínica. Por último, mi agradecimiento más especial a Emlyn Clay y a Colette Davidson, por su amistad inquebrantable, y a mis maravillosos pacientes, que siempre me han alentado.

Créditos de las figuras

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

Clave de los iconos



índice de contenidos

Prólogo del editor de la colección.....	v	Epilepsia.....	90
Prefacios.....	vi	El ojo.....	95
Agradecimientos.....	vii	6. Sistema endocrino y aparato	
1. Introducción a la farmacología.....	1	reproductor.....	99
Bases moleculares de la farmacología.....	1	La glándula tiroides.....	99
Interacciones fármaco-receptor.....	6	Páncreas endocrino y diabetes mellitus. .	102
Farmacocinética.....	8	Corticoesteroides suprarrenales.....	107
Interacciones farmacológicas		Aparato reproductor.....	112
y efectos adversos.....	14	Hueso y calcio.....	117
Antecedentes farmacológicos		7. Riñón y aparato urinario.....	119
y desarrollo del fármaco.....	15	Conceptos básicos.....	119
2. Aparato cardiovascular.....	19	Riñón.....	119
El corazón.....	19	Diuréticos.....	121
La circulación.....	29	Aparato urinario.....	124
Hemostasia y trombolisis.....	38	8. Aparato digestivo.....	127
Reposición de sangre y de líquidos.....	43	Estómago.....	127
3. Aparato respiratorio.....	45	Náuseas y vómitos.....	130
Conceptos básicos.....	45	Intestino.....	131
Enfermedades obstructivas		Páncreas y vesícula biliar.....	136
de las vías respiratorias.....	46	9. Dolor y anestesia.....	137
Estimulantes respiratorios		Conceptos básicos.....	137
y surfactantes pulmonares.....	51	Fármacos analgésicos opiáceos.....	140
Antitusivos y mucolíticos.....	51	Cefalea y dolor neurálgico.....	142
4. Sistema nervioso periférico.....	53	Anestesia local.....	143
Conducción nerviosa.....	53	Anestesia general.....	145
Sistema nervioso somático.....	54	10. Inflamación, enfermedades alérgicas	
Sistema nervioso autónomo.....	58	e inmunodepresión.....	151
Sistema nervioso nitrérgico.....	66	Inflamación.....	151
5. Sistema nervioso central.....	69	Enfermedades inflamatorias.....	155
Conceptos básicos.....	69	Trastornos alérgicos y su tratamiento	
Enfermedad de Parkinson.....	69	farmacológico.....	161
Demencia.....	73	Inmunodepresores.....	163
Ansiedad y trastornos del sueño.....	74	11. Enfermedades infecciosas.....	167
Trastornos del sueño e hipnóticos.....	74	Fármacos antibacterianos.....	167
Trastornos afectivos.....	77	Antivirales.....	175
Trastornos psicóticos.....	81	Fármacos antifúngicos.....	181
Drogadiciones.....	86	Fármacos antiprotozoarios.....	183
		Fármacos antihelmínticos.....	187

12. Cáncer.....	191
Conceptos de quimioterapia	
oncológica.....	191
Quimioterapia citotóxica.....	192
Terapia hormonal.....	196
Inmunoterapia.....	197
El futuro.....	197

Disponible en www.studentconsult.es

Preguntas de elección múltiple
Preguntas de asociación
Respuestas a las preguntas de elección múltiple
Respuestas a las preguntas de asociación
Glosario

índice alfabético. 199

www.medilibros.com

Introducción a la farmacología

1

Objetivos

Deberías ser capaz de:

- Comprender los principios mediante los cuales actúan los fármacos en el organismo
- Conocer los mecanismos principales a través de los cuales actúan los fármacos y las características de los diferentes sistemas de receptores
- Comprender cómo la farmacodinámica y la farmacocinética de un fármaco determinan su efecto en el organismo y la respuesta de este al fármaco
- Conocer la importancia de las interacciones farmacológicas y los efectos adversos, así como su control y vigilancia
- Tener un conocimiento básico del proceso de desarrollo de los fármacos.

BASES MOLECULARES DE LA FARMACOLOGÍA

¿Qué es la farmacología?

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

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

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

Aunque se pretende que los fármacos tengan una acción selectiva, esto casi nunca se consigue.

Siempre existe el riesgo de producir efectos adversos asociados al uso de cualquier fármaco, y el médico debería sopesar sus efectos al prescribirlos.

Nombres y clasificación de los fármacos

Un único fármaco puede recibir varios nombres (fig. 1.1) y pertenecer a muchas clases. Los fármacos se clasifican en función de lo siguiente:

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

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

¿Cómo actúan los fármacos?

La mayoría de los fármacos produce sus efectos sobre macromoléculas celulares específicas. Actúan principalmente en receptores, pero también pueden inhibir enzimas y sistemas de transporte, y algunos se dirigen directamente hacia los agentes patógenos. Por ejemplo, los antibióticos (3-lactámicos son bactericidas e interfieren la síntesis de la pared celular bacteriana).

Algunos fármacos no tienen objetivos convencionales, por ejemplo, el succímero es un quelante que se utiliza para tratar la intoxicación por metales pesados. Se une a los metales, inactivándolos y haciéndolos más fácilmente excretables. Estos fármacos actúan gracias a sus propiedades fisicoquímicas y se dice que tienen un mecanismo de acción inespecífico. Por este motivo, deben administrarse en dosis mucho más altas (mg-g) que los fármacos más específicos.

Sistemas de transporte

Canales iónicos

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

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

Fig. 1.1 Principales métodos utilizados para denominar a los fármacos.

Nombre	Descripción
Químico	Describe la estructura atómica o molecular del fármaco, por ejemplo, A/-acetil-p-aminofenol
Genérico	Nombre que reciben los fármacos aprobados por las autoridades y que se venden con o sin receta, por ejemplo, paracetamol
Nombre registrado (nombre comercial)	Marca que la empresa pone al medicamento, deberá indicarse con ®, como Gelocatil®

Moléculas transportadoras

La transferencia de iones y moléculas contra sus gradientes de concentración se facilita por la existencia de moléculas transportadoras localizadas en la membrana celular. Hay dos tipos de moléculas transportadoras:

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

Enzimas

Las enzimas son catalizadores proteicos que incrementan la velocidad de reacciones químicas específicas sin sufrir ellas mismas ningún cambio neto durante la reacción. Todas las enzimas son dianas farmacológicas potenciales. Los fármacos actúan como falso sustrato de la enzima o inhiben directamente la actividad enzimática, uniéndose a otros lugares de la misma.

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

Receptores

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

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

Los siguientes son ligandos endógenos o naturales:

- Neurotransmisores: sustancias químicas liberadas de las terminaciones nerviosas, que difunden a través de la hendidura sináptica y se unen a receptores pre- o post-sinápticos.
- Hormonas: sustancias químicas que, después de ser liberadas localmente o hacia el torrente sanguíneo desde células especializadas, pueden actuar en células cercanas o distantes.

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

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

Utilizando técnicas convencionales de biología molecular, en la actualidad es posible clonar los receptores y hacer que se expresen en células cultivadas, lo que nos permitirá estudiar sus propiedades. En particular, se pueden reproducir las mutaciones de aminoácidos que permitan evaluar la relación entre la estructura y la función de una proteína.

Hay cuatro tipos principales de receptores (fig. 1.2).

1. Receptores unidos directamente a canales iónicos

Los receptores que están unidos directamente a canales iónicos (fig. 1.3) se ven involucrados principalmente en la neurotransmisión sináptica rápida. Un ejemplo clásico de un receptor unido directamente a un canal iónico es el del receptor nicotínico de acetilcolina (nicAChR).

Fig. 1.2 Los cuatro tipos principales de receptores y su utilización.

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

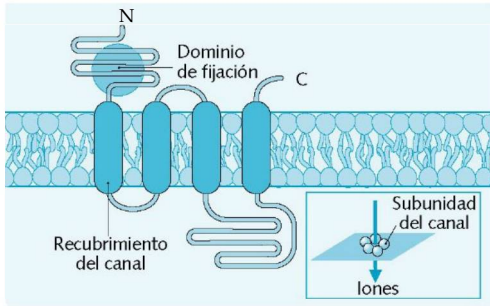


Fig. 1.3 Estructura general de las subunidades de los receptores unidos directamente a canales iónicos. (C, *c*-terminal; N, N-terminal.) (Reproducido a partir de Page et al., 2006.)

Los nicAChR poseen varias características:

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

2. Receptores acoplados a proteínas G

Los receptores acoplados a proteínas G (fig. 1.4) están involucrados en una transducción relativamente rápida. Los receptores acoplados a proteínas G son el tipo de receptores predominantes en el organismo; de hecho, los receptores muscarínicos, ACh, adrenérgicos, dopaminérgicos, serotoninérgicos y opiáceos son ejemplos de receptores acoplados a proteínas G.

Estructura molecular del receptor

La mayoría de los receptores acoplados a proteínas G consisten en una cadena polipeptídica simple de 400-500 residuos y tienen siete hélices α para unión de los

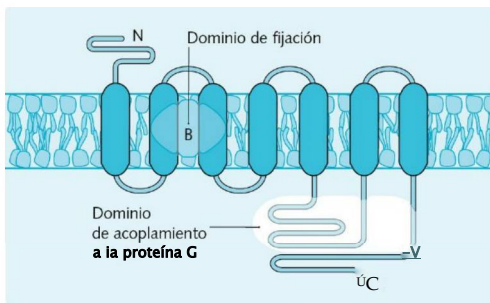


Fig. 1.4 Estructura general de las subunidades de los receptores asociados a proteínas G. (C, C-terminal; N, N-terminal.) (Reproducido a partir de Page et al., 2006.)

dominios transmembrana. La tercera asa intracelular del receptor es mayor que las otras dos asas, e interactúa con la proteína G.

El dominio de unión al ligando está enterrado dentro de la membrana en uno o más de los segmentos de hélices α . Al contrario que los receptores acoplados a un canal iónico, el ligando se une a la región N-terminal extracelular, una zona fácilmente accesible a moléculas hidrófobas pequeñas.

Proteínas G

La figura 1.5 representa el mecanismo de acción de los receptores asociados a proteínas G:

- En el estado de reposo, la proteína G no está unida al receptor y es un trímero formado por subunidades *a*, *p* y *y* (fig. 1.5A).
- La ocupación del receptor por un agonista produce un cambio de conformación que hace que aumente su afinidad por el trímero. La asociación posterior del trímero con el receptor da lugar a la disociación de la guanosina difosfato (GDP) que estaba unida a la subunidad *a*. La guanosina trifosfato (GTP) reemplaza la GDP en la hendidura, con lo que activa la proteína G y hace que la subunidad *a* se disocie desde el dímero *p-y* (fig. 1.5B).
- La *a*-GTP representa la forma activa de la proteína G (aunque no siempre es el caso: en el corazón, los canales de potasio se activan mediante el dímero *p-y* y la investigación reciente ha demostrado que la subunidad *y* sola puede participar en la activación). Este componente difunde en el plano de la membrana en el que es libre para interactuar con efectores distales, como enzimas y canales iónicos. El dímero *p-y* se mantiene asociado a la membrana debido a su carácter hidrófobo (fig. 1.5C).
- El ciclo se completa cuando la subunidad *a*, que posee actividad enzimática, hidroliza la GTP unida a ella, dando lugar a GDP. La subunidad *a* unida a GDP se disocia del efector y se recombina con el dímero *p-y* (fig. 1.5D).

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

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

- El cólera afecta a las proteínas G_s , provocando la activación continuada de la adenilil ciclasa, y explicaría por qué la infección por la toxina colérica da lugar a la secreción incontrolada de líquido desde el tubo digestivo.

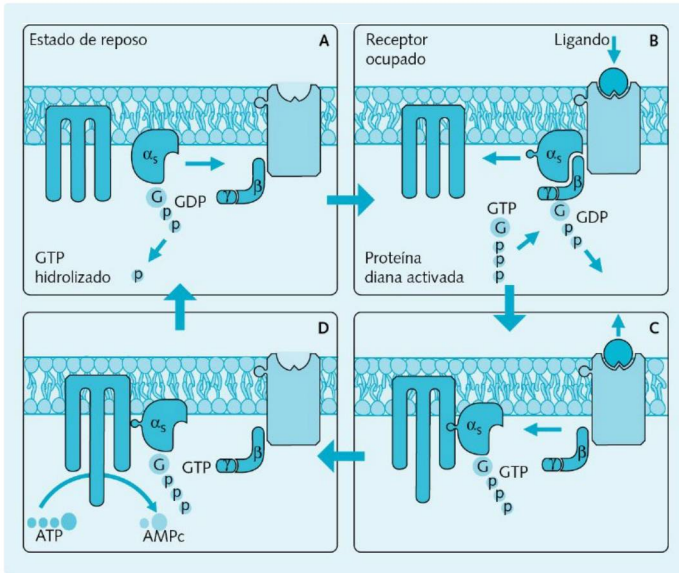


Fig. 1.5 Mecanismo de acción de los receptores asociados a proteínas G. (*a*, *l*), *y*, subunidades de la proteína G; AMPc, adenosín monofosfato cíclico; ATP, adenosín trifosfato; G, guanosina; GDP, GTP, guanosin di- y trifosfato; *p*, fosfato.) (Reproducido a partir de Page et al., 2006. Integrated Pharmacology, 3rd edition, Mosby.)

- La tos ferina afecta a las proteínas G, y G_o, provocando la inactivación continuada de la adenilil ciclasa, y explicaría por qué la infección por *Bordetella pertussis* causa una tos «ferina», característica de esta infección, ya que las vías respiratorias están estrechadas y la laringe sufre espasmos musculares.

Dianas para las proteínas G

Las proteínas G interactúan con canales iónicos o con segundos mensajeros. Las proteínas G pueden activar los canales iónicos directamente; por ejemplo, los receptores muscarínicos en el corazón están unidos a canales de potasio que se abren directamente cuando interaccionan con la proteína G, provocando un entretorcimiento de la frecuencia cardíaca. Los segundos mensajeros son una familia de mediadores químicos que transducen la activación del receptor en una respuesta celular. Esos mediadores son dianas terapéuticas. Existen tres sistemas principales de segundos mensajeros que son objetivos de las proteínas G (fig. 1.6).

Sistema adenilil ciclasa/AMPc

La adenilil ciclasa cataliza la conversión de ATP a AMPc dentro de las células. A su vez, el AMPc producido provoca la activación de ciertas proteína cinasas, enzimas que fosforilan los residuos serina y treonina en varias proteínas y, en consecuencia, producen la activación o la inactivación de esas proteínas. Se puede observar un ejemplo estimulador de este sistema en la activación de los receptores p_{adrenérgicos} encontrados en el músculo cardíaco. La

activación de los receptores p_{adrenérgicos} activa, a su vez, la proteína cinasa A dependiente de AMPc, que fosforila y abre los canales del calcio activados por voltaje. A su vez, esta apertura aumenta la concentración de calcio en las células y da lugar a un aumento de la velocidad y la fuerza de contracción. Un ejemplo inhibitor de este sistema se puede observar en la activación de los receptores opioides. El receptor unido a la proteína «G_o» inhibe la adenilil ciclasa y reduce la producción de AMPc.

Sistema fosfolipasa C/fosfato de inositol

La activación de los receptores M₁, M₃, 5-HT₂, peptídicos y α¹-adrenorreceptores, a través de G_q, causa la activación de la fosfolipasa C, una enzima unida a la membrana, que aumenta la velocidad de degradación de fosfatidilinositol (4,5) bisfosfato a diacilglicerol (DAG) e inositol (1,4,5) trifosfato (IP₃). El DAG y el IP₃ actúan como segundos mensajeros. El IP₃ se une a la membrana del retículo endoplásmico, abriendo los canales del calcio y aumentando la concentración de calcio dentro de la célula. Las concentraciones de calcio aumentadas pueden provocar la contracción del músculo liso, aumentar la secreción de las glándulas exocrinas y la liberación de hormonas o transmisores, o aumentar la fuerza y velocidad de contracción del corazón. El DAG, que se mantiene asociado a la membrana debido a su carácter hidrófobo, hace que la proteína cinasa C se desplace desde el citosol a la membrana, donde el DAG puede regular la actividad de esta última. Hay al menos seis tipos de proteína cinasa C, con más de 50 acciones, como las siguientes:

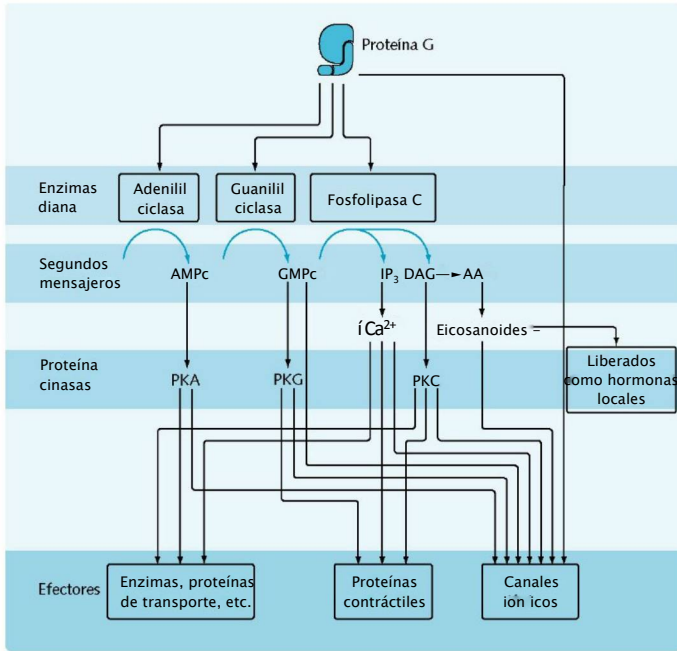


Fig. 1.6 Dianas de segundos mensajeros de las proteínas G y sus efectos. CAA, ácido araquidónico; AMPc, adenósín monofosfato cíclico; DAG, diacilglicerol; GMPc, guanósín monofosfato cíclico; IP₃, inositol (1,4,5) trifosfato; PK, proteína cinasa.)

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

Sistema guanilil ciclasa

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

3. Receptores asociados a tirosina cinasa

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

el factor de crecimiento derivado de las plaquetas y el factor de crecimiento epidérmico.

La activación de los receptores de tirosina cinasa provoca la autofosforilación de los residuos de tirosina, con la consecuente activación de diversas vías relacionadas con proteína cinasas.

4. Receptores asociados a ADN

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

APUNTES Y SUGERENCIAS

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

INTERACCIONES FÁRMACO-RECEPTOR

La mayoría de los fármacos produce sus efectos actuando mediante proteínas específicas llamadas receptores.

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

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

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

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

$$\begin{aligned} &K+1 \\ D+R &\rightleftharpoons DR \\ &K-1 \end{aligned}$$

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

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

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

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

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

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

$$K_a=1/K_d$$

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

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

Agonistas

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



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

Los agonistas parciales no pueden conseguir la misma respuesta máxima que los agonistas completos, incluso cuando su afinidad por el receptor sea la misma (fig. 1.7).

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

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

Antagonistas

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

Existen dos tipos de antagonistas: competitivos y no competitivos.

Antagonistas competitivos

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

- Se produce un desplazamiento paralelo hacia la derecha de la curva dosis-respuesta del agonista (fig. 1.8).

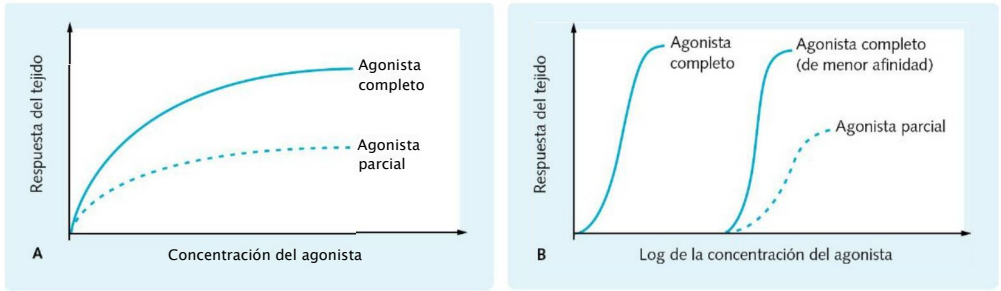


Fig. 1.7 Comparación entre un agonista parcial y un agonista completo, mostrando la curva dosis-respuesta (A) y la curva del logaritmo dosis-respuesta (B). (Tomado de Neal MJ, 2009. *Medical Pharmacology at a dance*, 6th edition. Wiley-Blackwell, con autorización.)

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

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

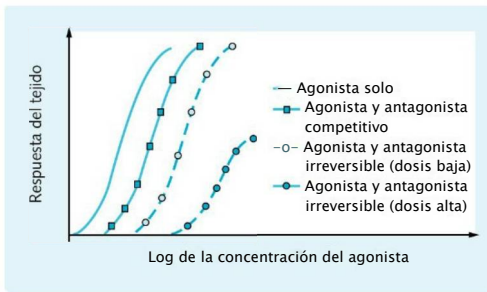


Fig. 1.8 Comparación de las curvas del logaritmo dosis-respuesta de los agonistas competitivos y no competitivos (irreversibles). (Tomado de Neal MJ, 2009. *Medical Pharmacology at a dance*, 6th edition. © Wiley-Blackwell, con autorización.)

COMUNICACIÓN

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

Antagonistas no competitivos

Los antagonistas no competitivos también se conocen como antagonistas irreversibles. Su presencia:

- También produce un desplazamiento paralelo hacia la derecha de la curva dosis-respuesta del agonista (v. fig. 1.8).
- Disminuye la respuesta máxima, lo que refleja el hecho de que el efecto del antagonista no pueda superarse por la adición de dosis mayores de agonista. Sin embargo, en concentraciones bajas se puede producir un desplazamiento paralelo sin que disminuya la respuesta máxima. Este comportamiento nos informa de que no es necesario ocupar todos los receptores para provocar la respuesta máxima, ya que los antagonistas irreversibles eliminan de manera efectiva los receptores y debe haber algunos receptores de reserva.

Reserva de receptores

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

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

Potencia

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

Las variables farmacocinéticas también afectan a la potencia. Por ejemplo, el pH ácido del estómago puede degradar un fármaco que ha sido muy potente en un tubo de ensayo, es decir, si se administra en forma de comprimido, tendría muy poca potencia y sería ineficaz.

APUNTES Y SUGERENCIAS

Las ecuaciones cinéticas simplemente demuestran cómo actúan los fármacos y en qué se diferencian unos de otros. Es improbable que alguien te pregunte sobre ellas, pero intenta estudiarlas, porque te ayudarán a tener una buena base en esta materia.

FARMACOCINÉTICA

La farmacología se puede dividir en dos disciplinas, a saber:

- Farmacocinética: la forma en que el organismo actúa sobre el fármaco a través del tiempo, es decir, los factores que determinan su absorción, distribución, metabolismo y excreción.
- Farmacodinámica: el efecto biológico del fármaco en el organismo.

Administración

Tópica

Los fármacos tópicos se aplican en el lugar en el que son necesarios, lo que les da la ventaja de que no tienen que atravesar barreras o membranas. Ejemplos son las pomadas cutáneas, las gotas óticas o nasales, y los colirios y los aerosoles que se inhalan para el tratamiento del asma.

Enteral

La administración enteral significa que el fármaco alcanza su objetivo a través del intestino. Esta es la vía de

administración menos predecible debido al metabolismo hepático, a la descomposición química y a la posible fijación a los alimentos. Los fármacos deben atravesar varias barreras, lo que puede ser un problema, dependiendo de sus propiedades fisicoquímicas, como la carga y el tamaño. Sin embargo:

- La mayoría de los fármacos se administran por vía oral, a menos que sean inestables o se inactiven con rapidez en el tubo digestivo, o cuando la eficacia de su absorción en el tubo digestivo sea dudosa (debido al metabolismo hepático o en el intestino, a los vómitos o a una enfermedad que pueda afectar a su absorción).
- La absorción de los fármacos por vía bucal o sublingual evita la circulación portal y, por lo tanto, es una vía valiosa para administrar aquellas sustancias que sufren un alto grado de metabolismo de primer paso (algo que es inevitable si se utiliza la vía oral). También es útil para fármacos potentes que no tienen un sabor desagradable, como la nitroglicerina sublingual, que se administra para aliviar los ataques agudos de angina.
- La administración de fármacos por vía rectal, por ejemplo, en forma de supositorios, significa que el metabolismo de primer paso en el hígado es menor, porque el retorno venoso desde la parte inferior del tubo digestivo es menor que el que se produce desde su parte alta. Sin embargo, tiene la desventaja de una absorción errática.
- Los antiácidos tienen que hacer su efecto en el estómago y se pueden considerar como fármacos tópicos.

Parenteral

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

La inyección de fármacos por vía intravenosa tiene varias ventajas:

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

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

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

La velocidad de absorción desde el lugar de inyección puede reducirse si se une el fármaco a un excipiente o se administra simultáneamente un vasoconstrictor, como la epinefrina, para reducir el flujo sanguíneo hacia la zona.

Absorción de fármacos

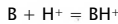
La biodisponibilidad depende tanto de la absorción como del metabolismo y cuantifica la proporción del fármaco que accede a la circulación sistémica. Será del 100% después

de una inyección intravenosa, pero después de la administración oral dependerá del fármaco, del paciente y de las circunstancias en las que se administró.

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

Membranas celulares

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



Tamaño

El tamaño pequeño es otro factor que favorece la absorción. La mayoría de los fármacos son moléculas pequeñas (peso molecular < 1,000) que pueden difundir a través de las membranas en su estado no cargado.

pH

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

Para moléculas ácidas:

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

$$pK_a = pH + \log[HA] / [A^-]$$

Para moléculas básicas:

$$BH^+ \rightleftharpoons B + H^+$$

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

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

Es útil considerar tres compartimentos corporales importantes en relación con el plasma (pH = 7,4), estómago (pH = 2) y orina (pH = 8). Por ejemplo:

- El ácido acetilsalicílico es un ácido débil (pK_a = 3,5) y su absorción será más favorable, por lo tanto, en el estómago, donde no estará cargado, y no en el plasma o la orina, donde la carga será muy elevada; el ácido acetilsalicílico en dosis altas puede incluso dañar el estómago.

- La morfina es una base débil (pK_a = 8) con carga muy alta en el estómago, bastante alta en el plasma y mediana en la orina. La morfina puede atravesar la barrera hematoencefálica, pero se absorbe mal y erráticamente desde el tubo digestivo, y se metaboliza en el hígado. Por lo tanto, debe administrarse por una vía inyectable o en forma de cápsulas de liberación retardada. Algunos fármacos, como los compuestos de amonio cuaternario (p. ej., suxametonio o tubocurarina), siempre están cargados y, por lo tanto, deben administrarse por vía inyectable.

Distribución de fármacos

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

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

- Se encuentran disueltos en la sangre o están unidos a proteínas plasmáticas, como la albúmina. La albúmina es la proteína circulante más importante para la unión de muchos fármacos ácidos.
- Los que son básicos tienden a unirse a una fracción globulina que aumenta con la edad. Un fármaco que está unido se ve limitado al sistema vascular y es incapaz de ejercer sus acciones, lo que llega a ser un problema si la unión es mayor del 80%.
- Interaccionan entre ellos, y uno puede desplazar a otro. Por ejemplo, el ácido acetilsalicílico puede desplazar a la benzodiacepina diazepam de la albúmina.

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

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

Los valores del V_d:

- Menores que el volumen de un determinado compartimento corporal indican que el fármaco está contenido dentro de ese compartimento. Por ejemplo, cuando el volumen de distribución es menor de 5 l, es probable que el fármaco esté restringido al espacio vascular.
- Menores de 15 l indican que el fármaco está restringido al líquido extracelular.
- Mayores de 15 l indican una distribución dentro del agua corporal total. Algunos fármacos (normalmente, básicos) tienen un volumen de distribución que es mayor que el peso corporal, en cuyo caso se está produciendo la unión a los tejidos. Estos fármacos tienden a estar contenidos fuera de la circulación y pueden acumularse en determinados tejidos. Las sustancias muy liposolubles, como el tiopental, pueden acumularse en la grasa. Su semivida será mucho mayor en los pacientes obesos que en los más delgados, lo que puede provocar

su acumulación en el hueso. Otros, como la mepacrina, un antipalúdico, se encuentran en una concentración en el hígado que es 200 veces mayor que en el plasma, porque se une a los ácidos nucleicos. Algunos fármacos incluso se transportan activamente al interior de ciertos órganos.

APUNTES Y SUGERENCIAS

Los fármacos muy liposolubles, como el tiopental, se acumularán en la grasa; en ese caso, su semivida será mucho mayor en los pacientes obesos que en los más delgados.

Metabolismo de fármacos

Antes de ser excretados del organismo, la mayoría de los fármacos son metabolizados. Un pequeño número de ellos existe en su forma completamente ionizada a un pH fisiológico (7,4), y, debido a su naturaleza altamente polar, se metaboliza muy poco o nada. Las reacciones metabólicas secuenciales que se producen se han clasificado como fases 1 y 2.

Lugares del metabolismo de fármacos

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

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

Reacciones metabólicas de fase 1

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

Oxidación

Las oxidaciones son el tipo de reacción más frecuente y son catalizadas por un sistema enzimático que se conoce como sistema oxidasa microsómico de función mixta, que

se localiza en el retículo endoplásmico liso. Cuando el tejido se homogeniza, el sistema enzimático forma vesículas pequeñas, que se denominan microsomas.

El citocromo P_{450} :

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

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

Reducción

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

Hidrólisis

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

Reacciones metabólicas de fase 2

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

La conjugación:

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

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

Factores que afectan al metabolismo

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

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

En la figura 1.9 se muestran algunos ejemplos de fármacos inductores enzimáticos y los fármacos cuyo metabolismo se ve afectado. Dos fármacos pueden competir por una enzima metabólica, en cuyo caso disminuirá el metabolismo de uno o ambos. Es lo que se conoce como inhibición.

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

Sobredosis

Los fármacos de los que se ingiere entre 2 y 1.000 veces su dosis terapéutica pueden producir efectos indeseables y tóxicos. El paracetamol es un ejemplo clásico de fármaco que puede ser letal en dosis altas (dos o tres veces la dosis terapéutica máxima), debido a la acumulación de sus metabolitos.

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

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

Excreción de fármacos

Los fármacos se excretan del organismo por diferentes vías. Predominantemente, la excreción tiene lugar a través de los riñones hacia la orina o por el tubo digestivo hacia la bilis y las heces. Las sustancias volátiles se exhalan predominantemente por los pulmones hacia el aire exterior. En menor grado, los fármacos pueden abandonar el organismo a través de la leche materna y el sudor.

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

Excreción renal

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

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

Fig. 1.9 Ejemplos de fármacos que inducen o inhiben las enzimas que metabolizan fármacos.

Fármacos que modifican la acción enzimática	Fármacos cuyo metabolismo está afectado
Inducción enzimática	
Fenobarbital y otros barbitúricos Rifampizina Fenitoína Etanol Carbamazepina	Warfarin a Anticonceptivos orales Corticosteroides Ciclosporina
Inhibición enzimática	
Alopurinol Cloranfenicol Corticosteroides Cimetidina Inhibidores de la MAO Eritromizina Ciprofloxacino	Azatioprina Fenitoína Varios fármacos: ADT, ciclofosfamida Muchos fármacos: amiodarona, fenitoína, petidina Petidina Ciclosporina Teofilina
ADT, antidepresivo tricíclico; MAO, monoaminoxidasa.	

del plasma, excepto las proteínas. En los capilares glomerulares:

- La carga negativa de la membrana corpuscular también repele negativamente las moléculas cargadas, incluidas las proteínas plasmáticas.
- Los fármacos unidos a proteínas plasmáticas como la albúmina no se filtrarán.

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

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

Excreción gastrointestinal

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

APUNTES Y SUGERENCIAS

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

Aspectos matemáticos de la farmacocinética

Orden cinético

Dos tipos de cinética, relacionados con la concentración plasmática, describen la velocidad con que el fármaco abandona el organismo:

- La cinética de orden cero (fig. 1.10A) describe un descenso de las concentraciones del fármaco en el organismo que es independiente de la concentración plasmática, y cuya velocidad se mantiene constante por un factor limitante, como la disponibilidad de un cofactor enzimático. Cuando se traza la concentración plasmática frente al tiempo, se obtiene una línea recta que representa ese descenso. El alcohol es un ejemplo de sustancia que muestra una cinética de orden cero.
- La cinética de primer orden (fig. 1.10B) es la que presenta la mayoría de los fármacos. Describe el descenso de su concentración en el organismo, que es dependiente de la concentración plasmática, ya que la concentración del sustrato (fármaco) es el factor limitante de la velocidad. Cuando se traza la concentración plasmática frente al tiempo, el descenso es exponencial.

Modelo monocompartmental

El modelo monocompartmental normalmente brinda una aproximación clínica adecuada de la concentración, al considerar el organismo como un único compartimento. Dentro de este compartimento único, el fármaco es absorbido, distribuido inmediatamente y posteriormente eliminado por metabolismo y excreción.

Si el volumen del compartimento es V_d y la dosis administrada es D , la concentración inicial del fármaco, C_0 , será:

$$C_0 = D / V_d$$

El tiempo que tarda la concentración plasmática del fármaco en reducirse a la mitad de su valor original es la semivida del fármaco. El declive de la concentración puede ser exponencial, pero se expresa gráficamente como una línea

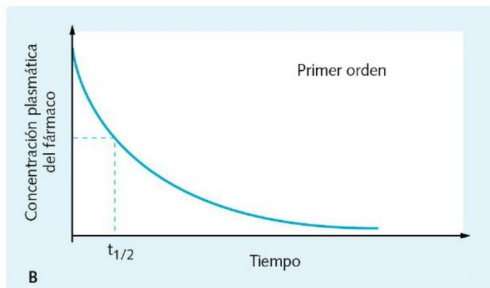
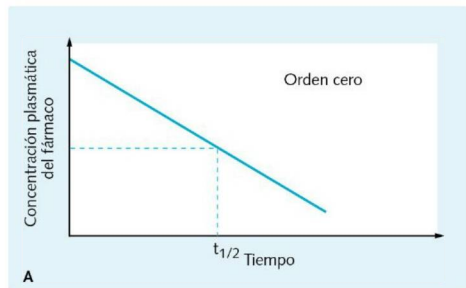


Fig. 1.10 Representación gráfica de la concentración plasmática del fármaco frente al tiempo. **A.** De un fármaco que presenta una cinética de orden cero. **B.** De un fármaco que muestra una cinética de primer orden. $t_{1/2}$ semivida.

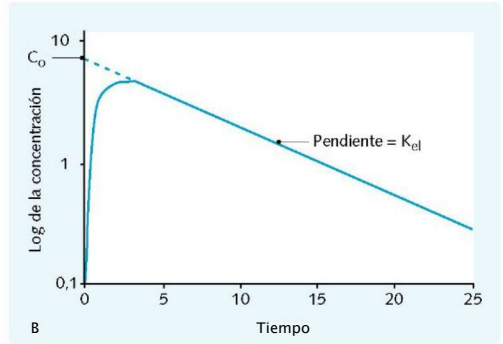
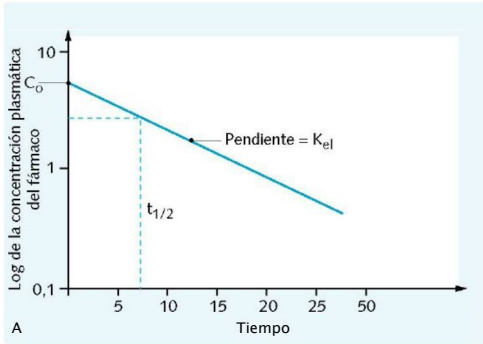


Fig. 1.11 Representación gráfica del logaritmo de la concentración plasmática del fármaco frente al tiempo de un fármaco compatible con el modelo farmacocinético monocompartimental abierto. **A.** Después de la administración de una dosis intravenosa, suponiendo una cinética de primer orden. **B.** Después de la administración de una dosis oral. (C_0 , concentración inicial del fármaco; K_{el} , constante de eliminación.) (B, reproducido a partir de Page et al., 2006.)

recta cuando se representa el logaritmo de la concentración plasmática frente al tiempo después de la administración por vía intravenosa (fig. 1.11A).

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

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

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

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

Si el fármaco no se administra por vía parenteral, al trazar el logaritmo de su concentración plasmática frente al tiempo habrá que tener en cuenta tanto la absorción como la eliminación desde el compartimento (fig. 1.11B).

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

Abordaje independiente del modelo

En cuanto a los fármacos que presentan cinética de primer orden, su cantidad en el organismo va aumentando hasta que se iguala con la cantidad excretada, en cuyo momento se alcanza un estado de equilibrio (fig. 1.12), de manera que:

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

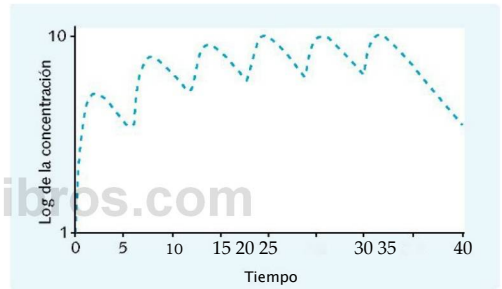


Fig. 1.12 Representación gráfica del logaritmo de la concentración plasmática del fármaco frente al tiempo de un fármaco administrado por vía oral cada 6 h cuando su semivida terminal de eliminación es de 6 h.

administración es mayor que la semivida, el fármaco se acumulará.

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

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

Cumplimiento (adherencia)

Por último, a pesar de no ser en sí mismo una propiedad farmacológica, es importante tener en cuenta el cumplimiento o adherencia por parte de los pacientes a los tratamientos. Para que algunos fármacos sean eficaces (p. ej., los antibióticos), deben tomarse a intervalos regulares y durante un cierto período de tiempo. Incluso con algunas formas de tratamiento, es posible que los pacientes tengan que acudir al hospital, en cuyo caso el transporte, el trabajo y tener hijos pequeños pueden suponer un problema.

La adherencia tiende a ser un problema mayor en la consulta pediátrica, porque implica a ambos padres y al niño: los padres deben recordar administrar la medicación y seguir las instrucciones con precisión, y el niño debe colaborar y no escupir ni tirar el medicamento. En la tercera edad se debe verificar la capacidad de los pacientes de comprender y recordar que tienen que tomar su medicación, así como su capacidad física de llevar a cabo esa tarea. Por ejemplo, un anciano con artritis puede tener gran dificultad para tomar los medicamentos sin ayuda.

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

La vía de administración puede afectar a la adherencia. Por ejemplo, es más sencillo tomar un fármaco por vía oral que inyectarlo.

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

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS Y EFECTOS ADVERSOS

Interacciones farmacológicas

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

Interacciones farmacodinámicas

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

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

Interacciones farmacocinéticas

La absorción, distribución, metabolismo y excreción afectan a las propiedades farmacocinéticas. Por lo tanto, cualquier fármaco que interfiera con estos procesos alterará el efecto de otras sustancias. Por ejemplo:

- Si se administran con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), la acción antihipertensiva de los diuréticos se reducirá. Los AINE provocan este efecto al reducir la síntesis de prostaglandinas en el riñón, deteriorando con ello el flujo sanguíneo renal y, en consecuencia, disminuyendo la excreción de residuos y sodio. Por lo tanto, aumentan el volumen de sangre y la presión arterial.
- La inducción enzimática, que se produce como consecuencia de la administración de algunos fármacos, puede afectar al metabolismo de otras sustancias en las que también actúe la enzima (v. fig. 1.9).

Sin embargo, en algunos casos, los fármacos se utilizan juntos para que su interacción pueda producir el efecto deseado.

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

COMUNICACIÓN

El Sr. Abbas tiene 66 años y, desde que fue diagnosticado de hipertensión, ha recibido metoprolol, un (3-bloqueante. Tuvo un infarto de miocardio (un ataque cardíaco) hace 2 días y ahora tiene taquicardia ventricular (un tipo de arritmia cardíaca). Su tratamiento incluía amiodarona, que es un fármaco antiarrítmico de clase III.

Es fundamental mencionar que tanto metoprolol como amiodarona reducen la frecuencia cardíaca. Este efecto aditivo puede ser clínicamente deseable, pero, igual que este efecto dual, es importante que el equipo médico sea consciente de que la amiodarona inhibe las enzimas del citocromo P_{450} responsables de la degradación de metoprolol. Esto significa que, en presencia de amiodarona, la concentración plasmática de metoprolol es mayor de lo que cabría esperar normalmente (fig. 1.13). Este efecto se deberá tener en cuenta a la hora de decidir la posología del fármaco, de manera que no se produzca una frecuencia cardíaca excesivamente lenta ni un bloqueo de la conducción de los impulsos cardíacos.

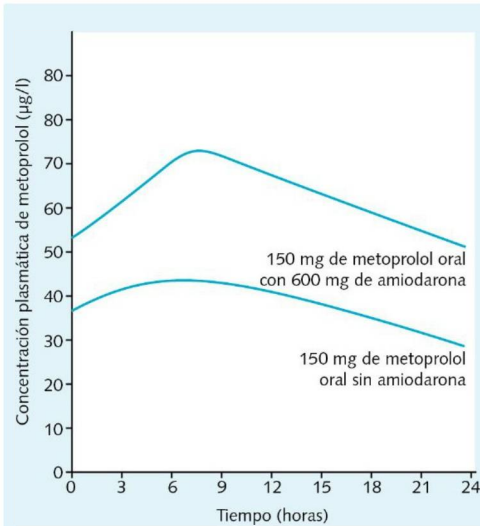


Fig. 1.13 Concentración plasmática de metoprolol frente al tiempo, con y sin amiodarona. (Adaptado de Werner et al., 2004. Effect of amiodarone on the plasma levels of metoprolol. *Am J Cardiol* 94:1319-1321.)

Efectos adversos

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

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

Hay personas que son más propensas a sufrir los efectos adversos de los fármacos, como los siguientes:

- Mujeres gestantes, que deben tener cuidado al utilizar fármacos, ya que algunos son teratogénicos, es decir, causan malformaciones fetales (p. ej., el uso de talidomida para los vómitos matutinos en los años sesenta del s. xx).
- Mujeres que estén dando el pecho, que también deben tener cuidado con los fármacos que reciben, ya que muchos pueden pasar al lactante en desarrollo a través de la leche materna.
- Los pacientes que tienen otra enfermedad subyacente distinta a la que recibe el tratamiento, como una enfermedad hepática o renal. Estas enfermedades disminuirán el metabolismo y la excreción de los fármacos, y producirán los efectos secundarios que produciría el aumento de la dosis.

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

Algunos fármacos son carcinógenos, es decir, inducen cáncer. Los carcinógenos genotóxicos causan mutaciones, ya sea directamente (carcinógenos primarios) o mediante sus metabolitos (carcinógenos secundarios). Los carcinógenos epigenéticos, como los ésteres de forbol, no inducen mutaciones por sí mismos, sino que aumentan la probabilidad de que un mutágeno actúe.

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

APUNTES Y SUGERENCIAS

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

Algunos fármacos, como el vasodilatador hidralazina, inducen reacciones autoinmunes parecidas al lupus eritematoso sistémico. Normalmente, se pone fin a esta reacción si se suspende la administración del fármaco, si bien en algunos casos puede ser necesario administrar tratamiento con glucocorticoides.

ANTECEDENTES FARMACOLÓGICOS Y DESARROLLO DEL FÁRMACO

Historial farmacoterapéutico

La obtención del historial farmacoterapéutico es un componente fundamental de la historia clínica, ya que los efectos de los fármacos son causa de una proporción

significativa de ingresos hospitalarios y de posibles interacciones farmacológicas y reacciones adversas que es fundamental prever.

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

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

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

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

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

También es importante obtener los antecedentes de consumo de drogas y otras sustancias recreativas o ilícitas, pero es un tema sensible y difícil de abordar. Hay que ser muy discreto al interrogar al paciente. También deberán establecerse los antecedentes de tabaquismo.

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

APUNTES Y SUGERENCIAS

Los puntos más relevantes del historial farmacoterapéutico son:

- fármacos utilizados actualmente y en el pasado, y sus dosis
- reacciones adversas y alergias a fármacos
- antecedentes familiares de alergias
- consumo de drogas y sustancias recreativas
- enfermedades renales o hepáticas y generales existentes.

Desarrollo de fármacos

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

Un fármaco potencial debe atravesar cuatro etapas de desarrollo clínico dentro de su evaluación farmacocinética y farmacodinámica: eficacia, relación dosis-respuesta y seguridad (fig. 1.14).

Fig. 1.14 Las cinco fases de desarrollo y vigilancia de un fármaco.

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

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

En el Reino Unido, este proceso se conoce como sistema de tarjetas amarillas. El *British National Formulary*

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

www.medilibros.com

Objetivos

Deberías ser capaz de:

- Describir las funciones del corazón y la sangre
- Conocer qué fármacos afectan a la función cardíaca y a la sangre circulante, y comprender cómo lo hacen
- Conocer las indicaciones, contraindicaciones y reacciones adversas de los medicamentos.

EL CORAZÓN

Conceptos básicos

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

El flujo de sangre se produce alrededor del corazón de la siguiente forma (fig. 2.1):

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

Frecuencia y ritmo cardíacos

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

El potencial de acción secundario generado por el NAV desciende por el tabique interventricular a través del fascículo de His, que se divide en las ramas izquierda y derecha, haciendo contacto con las fibras de Purkinje, que conducen el impulso a través de los ventrículos, provocando su contracción (fig. 2.2).

Potencial de acción cardíaco

La forma del potencial de acción es característica de la localización de su origen (es decir, si surge en el tejido del nódulo, en las aurículas o en los ventrículos) (v. fig. 2.2).

Células no nodales

El potencial de membrana en reposo a través de la membrana celular ventricular es aproximadamente de -85 mV, ya que la membrana en reposo es más permeable al potasio que a otros iones. Las cuatro fases que se producen en la membrana celular ventricular son (fig. 2.3):

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

Células nodales

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

En las células nodales no se produce la corriente rápida de sodio, por el contrario, el potencial de acción se inicia por la corriente de entrada de calcio y, como las subidas repentinas de calcio desaceleran la conducción, se produce un retraso de aproximadamente 0.1 s entre la contracción auricular y la ventricular.

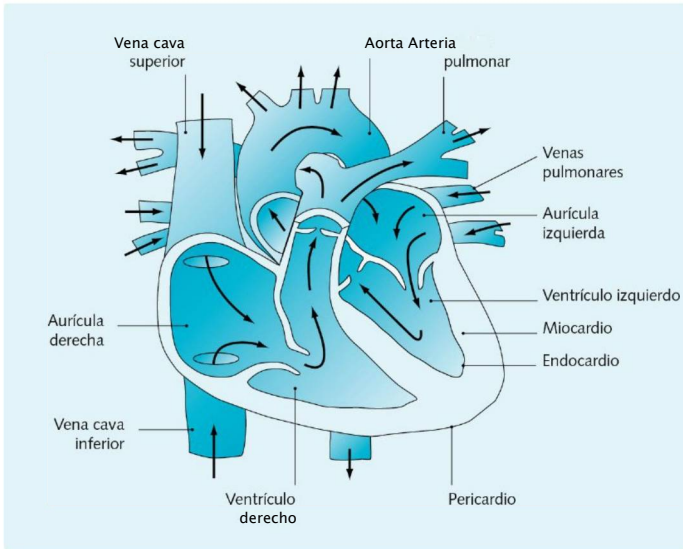


Fig. 2.1 Flujo sanguíneo en las cavidades cardíacas. (Reproducido a partir de Page et al., 2006.)

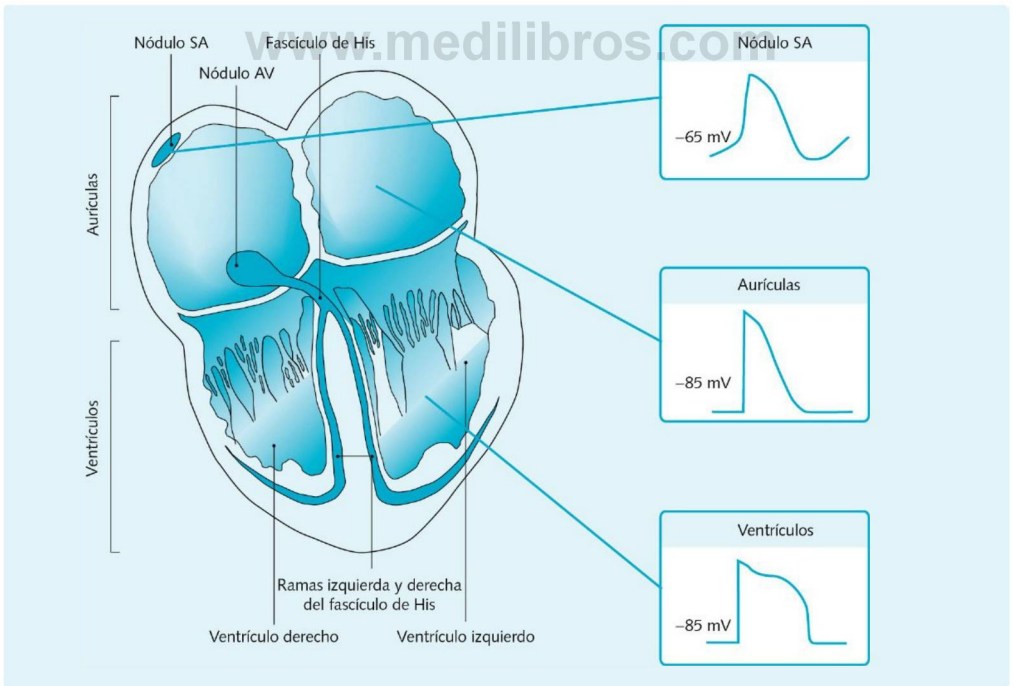


Fig. 2.2 Variaciones regionales en la configuración del potencial de acción en el corazón. (AV, auriculoventricular; SA, sinoauricular.) (Reproducido a partir de Page et al., 2006.)

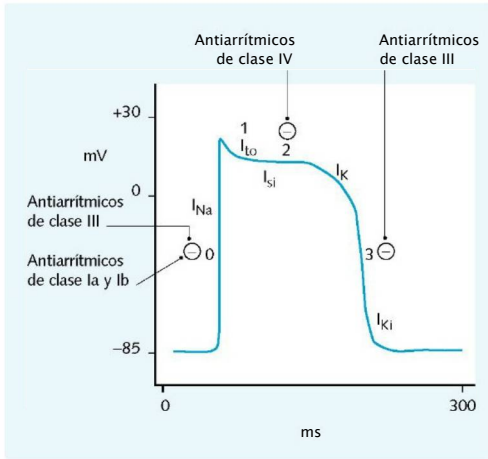


Fig. 2.3 Configuración de un potencial de acción ventricular típico que muestra las corrientes iónicas, las fases y el lugar de acción de los fármacos antiarrítmicos de clase I, III y IV. (0, 1, 2 y 3, fases del potencial de acción; I_{Na} corriente rectificadora rápida de Na^+ ; I_{to} corriente rectificadora rápida de K^+ ; I_{si} corriente rectificadora diferida de K^+ ; I_k corriente rectificadora diferida de K^+ ; I_{ki} corriente de salida de K^+ ; I_{CaT} corriente de entrada rápida de Ca^{2+} ; I_{CaL} corriente de entrada lenta de Ca^{2+} ; I_{Kr} corriente transitoria de salida de K^+ .) (Reproducido a partir de Page et al., 2006.)

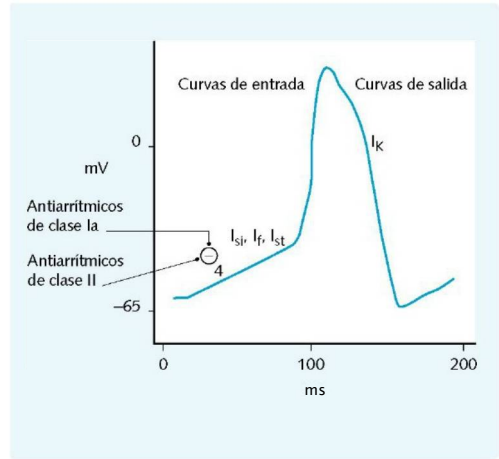


Fig. 2.4 Configuración de un potencial de acción típico en el nódulo sinoauricular, que muestra las corrientes iónicas, las fases y el lugar de acción de los fármacos antiarrítmicos de clase Ia y II. (4, fase del potencial de acción; I_{Na} corriente rectificadora rápida de Na^+ y Ca^{2+} ; I_p corriente rectificadora diferida, que es una corriente de salida de K^+ ; I_{si} corriente de entrada transportada por iones de Ca^{2+} ; I_{st} corriente de entrada mantenida de Na^+ .) (Reproducido a partir de Page et al., 2006.)

Las células nodales tienen una fase conocida como fase 4 (marcapasos potencial). Esta fase implica la despolarización gradual que se produce durante la diástole y se conoce como corriente f (I_f , corriente anómala o hiperpolarizante), término que proviene del inglés *funny* («curiosa», «rara»). La corriente f se activa por hiperpolarización a -45 mV, y se debe a la entrada de iones sodio y calcio en la célula (fig. 2.4).

Control autónomo del corazón

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

El sistema nervioso simpático media sus efectos a través del nervio cardíaco y de la activación de los receptores β_1 -adrenérgicos. Estos receptores están ligados a la adenil ciclasa y su activación eleva las concentraciones de adenosín monofosfato cíclico (AMPc), seguido del incremento de las concentraciones intracelulares de calcio.

El sistema nervioso parasimpático media sus efectos a través del nervio vago y de la activación de los receptores M2, que también están ligados a la adenil ciclasa, aunque su activación disminuye las concentraciones de AMPc, y al descenso consecuente de las concentraciones intracelulares de calcio.

Los efectos de los sistemas nerviosos simpático y parasimpático en el corazón se resumen en la figura 2.5.

Fig. 2.5 Efectos de los sistemas nerviosos simpático y parasimpático en el corazón.		
	Simpático	Parasimpático
Frecuencia cardíaca	Aumento	Disminución
Fuerza de contracción	Aumento	Disminución
Automatismo	Aumento	Reducción
Conducción en el nódulo AV	Facilitación	Inhibición
Eficacia cardíaca	Reducción	Aumento
AV, auriculoventricular.		

Contracción cardíaca

La contracción del miocardio es consecuencia de la entrada de calcio a través de canales de tipo L, lo que aumenta el contenido de calcio en el citoplasma de los miocitos (fig. 2.6).

El calcio procede de dos fuentes:

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

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

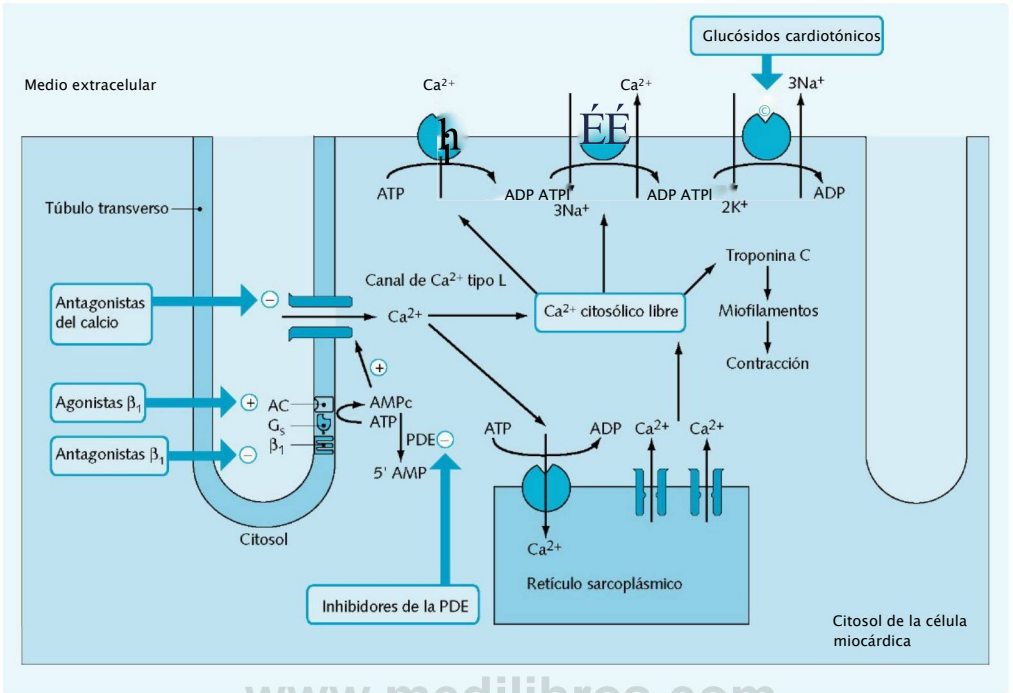


Fig. 2.6 Efectos de los fármacos en la contractilidad cardíaca. (AC, adenilil ciclasa; β_1 , receptor β_1 -adrenérgico; proteína G estimuladora; PDE, fosfodiesterasa.)

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

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

Disfunción cardíaca y tratamiento

Insuficiencia cardíaca congestiva

La insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) es la insuficiencia combinada de ambos lados del corazón, derecho e izquierdo. La incidencia de insuficiencia cardíaca en el Reino Unido varía entre 1 y 5 casos por cada 1.000 habitantes y año, y aumenta al doble por cada década de vida después de los 45 años.

La ICC se produce cuando el gasto cardíaco no cubre las necesidades de los tejidos, se cree que debido a un acoplamiento defectuoso entre la excitación y la contracción, con disfunción ventricular sistólica y diastólica progresiva. Algunas de las causas, síntomas y signos de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica se resumen en la figura 2.7. Las características de la insuficiencia ventricular izquierda y derecha se recogen en la figura 2.8.

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

Compensación cardíaca extrínseca

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

Sin embargo, cuanto mayor sea la resistencia (presión arterial) contra la que el corazón deba bombear, mayor será la reducción de la fracción de eyección y de la perfusión de los tejidos.

Fig. 2.7 Causas, signos y síntomas de la insuficiencia cardíaca (IC) aguda y crónica.

Causas		Signos y síntomas	
1C aguda	1C crónica	1C aguda	1C crónica
Infarto de miocardio Lesión valvular aguda	Hipertensión sistémica Infarto de miocardio Lesiones valvulares Miocardiopatías	Taquicardia Hipertensión Disnea Edema pulmonar Edema sistémico	Disnea de esfuerzo Edema sistémico Cardiomegalia Cansancio Ortopnea

Fig. 2.8 Características de la insuficiencia ventricular derecha e izquierda.

Insuficiencia ventricular derecha	Insuficiencia ventricular izquierda
Disminución del gasto cardíaco	Disminución del gasto cardíaco
Hipotensión	Hipotensión
Edemas periféricos	Edema pulmonar
Presión venosa yugular elevada	Disnea
Hepatomegalia Ascitis	Cansancio

El descenso de la perfusión de los riñones activa el sistema renina-angiotensina (SRA), provocando la secreción de renina y la consecuente elevación de las concentraciones plasmáticas de angiotensina II y aldosterona (v. fig. 2.13). La angiotensina II provoca la vasoconstricción periférica y la aldosterona aumenta la retención de sodio, con lo que aumentan la retención de agua, los edemas y la precarga.

Compensación cardíaca intrínseca

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

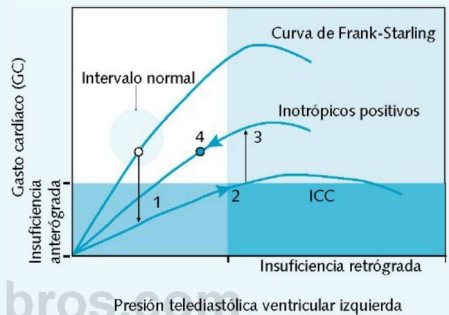
Fármacos utilizados en la insuficiencia cardíaca

Glucósidos cardiotónicos

Los glucósidos cardiotónicos tipo son digoxina y digitoxina. Los fármacos de esta clase desplazan la curva de función ventricular de Frank-Starling hacia una posición más favorable (fig. 2.9).

Químicamente, los glucósidos cardiotónicos tienen un núcleo esteroide aglucón (el farmacóforo) que provoca el efecto inotrópico positivo. Un anillo lactona insaturado

Inotrópicos positivos e Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)



- Presión telediastólica ventricular izquierda frente a GC
- Síntomas de bajo gasto: cansancio (insuficiencia anterógrada)
- Síntomas de congestión: disnea y edema (Insuficiencia retrógrada)
- Insuficiencia retrógrada y anterógrada
- Punto crítico normal
- Punto crítico nuevo

Fig. 2.9 El gasto cardíaco normal está determinado por la presión en el ventrículo izquierdo al final de la diástole. 7, en la ICC, el punto crítico para el gasto cardíaco se reduce y el gasto cardíaco disminuye. 2, las respuestas neurohumorales compensadoras se activan, aumentando la presión telediastólica y mejorando el gasto cardíaco; sin embargo, esta situación puede provocar una insuficiencia retrógrada. 3, los fármacos inotrópicos positivos aumentan el gasto cardíaco. 4, la mejoría del gasto cardíaco reduce el estímulo de la presión telediastólica alta y se produce la descompensación para fijar un nuevo punto crítico.

es el responsable de la actividad cardiotónica, y añadiendo radicales glucídicos se puede modular su potencia y sus características farmacocinéticas de distribución.

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

Mecanismo de acción: los glucósidos cardiotónicos actúan inhibiendo la bomba Na^+/K^+ ATPasa de la membrana (v. fig. 2.6). Como consecuencia, aumenta la concentración intracelular de Na^+ , reduciéndose así el gradiente de sodio a través de la membrana, y disminuyendo la cantidad de calcio que se bombea hacia el exterior de la célula mediante el intercambiador $\text{Na}^+\text{VCa}^{2+}$ durante la diástole. Entonces, la concentración intracelular de calcio aumenta y, con ello, la fuerza de contracción cardíaca, y se mantiene la presión arterial normal.

Además, los glucósidos cardiotónicos alteran la actividad eléctrica del corazón, tanto directa como indirectamente. En dosis terapéuticas, disminuyen indirectamente la frecuencia cardíaca, enlentecen la conductancia auriculoventricular (AV) y acortan el potencial de acción auricular, estimulando la actividad vagal. Este efecto es útil en la fibrilación auricular. En dosis tóxicas, incrementan indirectamente la actividad simpática del corazón y causan arritmias, incluso bloqueo cardíaco. Los efectos directos se deben principalmente a la pérdida del potasio intracelular y son más pronunciados en dosis altas. El potencial de membrana en reposo está reducido, con lo que aumenta el automatismo de la conducción cardíaca enlentecida y aumenta el período refractario del NAV.

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

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

Vía de administración: oral.

Indicaciones: insuficiencia cardíaca y arritmias supraventriculares.

Contraindicaciones: bloqueo cardíaco, hipopotasemia asociada al uso de diuréticos (la ausencia de competición por el potasio potencia los efectos de los glucósidos cardiotónicos sobre la bomba Na^+/K^+ ATPasa).

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

Notas terapéuticas: los glucósidos cardiotónicos tienen un margen terapéutico muy estrecho y, por lo tanto, su toxicidad es relativamente frecuente. Si apareciera, se debe retirar el fármaco y administrar suplementos de potasio y fármacos antiarrítmicos en caso necesario. Para el tratamiento de intoxicaciones graves, se dispone de anticuerpos específicos frente a estos fármacos.



Interacción farmacológica peligrosa

Ácido acetilsalicílico + warfarina = hemorragia

Inhibidores de la fosfodiesterasa

Ejemplos de inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE) son la enoximona y la milrinona. Ambas se han desarrollado como consecuencia de los muchos efectos adversos y pro-

blemas que plantea la administración de los glucósidos cardiotónicos. No hay pruebas de que mejoren la tasa de mortalidad.

Mecanismo de acción: la isoenzima PDE tipo III se encuentra en el miocardio y el músculo liso vascular.

La fosfodiesterasa es responsable de la degradación del AMPc, por lo tanto, las concentraciones de AMPc aumentan cuando se inhibe esta enzima y, con ello, aumenta la contractilidad y la vasodilatación en el miocardio (v. fig. 2.6). También aumenta el gasto cardíaco y se reducen la presión de endavamiento pulmonar y la resistencia periférica total, sin una gran modificación de la frecuencia cardíaca o la presión arterial.

Vía de administración: intravenosa.

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

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

Agonistas del receptor (3-adrenérgico

Ejemplos de agonistas del receptor β_3 -adrenérgico (v. pág. 35) son la dobutamina y la dopamina. Se utilizan por vía intravenosa para el tratamiento de urgencia de la ICC (v. fig. 2.6).

APUNTES Y SUGERENCIAS

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

Diuréticos

Las clases más importantes de diuréticos son:

- Tiazidas
- Diuréticos del asa
- Espirolactona.

Los diuréticos inhiben la retención de sodio y agua en los riñones y, por lo tanto, reducen el edema debido a insuficiencia cardíaca. De esta forma, se reduce la presión venosa y, por lo tanto, la precarga, y aumenta la eticada del corazón como bomba (v. capítulo 7). La espirolactona parece tener un efecto beneficioso en la insuficiencia cardíaca en dosis menores de lo que cabría esperar por su función como mero diurético.

Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina

Para más detalles sobre los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), consulta la página 32.

Nitratos

Véanse los fármacos antianginosos (v. pág. 28).

Fármacos vasodilatadores

La hidralazina se comenta en la página 33.

Arritmias

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

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

La reperfusión después de la oclusión coronaria es necesaria para que el tejido pueda recuperarse de la isquemia y prevenir la necrosis del miocardio, aunque a menudo es, precisamente, el reinicio espontáneo del flujo coronario la causa de la arritmia.

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

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

Los dos mecanismos principales por los que el ritmo cardíaco se vuelve disfuncional son:

- Anomalías en la generación del impulso (automática o desencadenada).
- Anomalías en la conducción del impulso.

Anomalías en la generación del impulso

Automática: la generación automática de impulsos anómalos es la causa probable de taquicardias sinusales y auriculares, y de extrasístoles ventriculares. Puede ser:

- Potenciada: afecciones patológicas como la isquemia pueden afectar al nódulo y al tejido de conducción, de manera que la frecuencia inherente de su marcapasos es mayor que la del NSA. La isquemia causa la despolarización parcial de los tejidos (debido al descenso de la actividad de la bomba electrógena de sodio) y la liberación de catecolaminas, con lo que se potencia el automatismo de los marcapasos lentos (NAV, fibras de Purkinje y fascículo de His) y, a menudo, se provoca la aparición de un foco ectópico que pone en marcha la extrasístole.
- Anómala: la extrasístole también puede desarrollarse en un tejido auricular o ventricular que normalmente no muestra automatismo.

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

- Posdespolarizaciones precoces (PDP): son la causa probable de *torsades de pointes* y arritmias inducidas por reperfusión. Las PDP se desencadenan durante la repolarización, es decir, en la fase 2 o 3, de un impulso previamente normal. Pueden ser consecuencia del descenso de la corriente rectificadora de K^+ diferida

y se asocian a potenciales de acción anómalamente largos. Por lo tanto, son más probables durante una bradicardia y con el tratamiento con antiarrítmicos de clase III.

- Posdespolarizaciones diferidas (PDD): las PDD se desencadenan cuando el potencial de acción ya ha terminado, es decir, durante la fase 4, de un impulso previamente normal. Normalmente son el resultado de la sobrecarga de calcio en la célula y se asocian con isquemia, reperfusión e intoxicación por glucósidos cardiotónicos.

Anomalías en la conducción del impulso

Bloqueo cardíaco: el bloqueo cardíaco es la causa probable de extrasístoles ventriculares y es consecuencia de los daños en el tejido nodal (principalmente, en el NAV) que se producen en situaciones como el infarto. El bloqueo AV puede ser de primer, segundo o tercer grado, y se manifiesta por una conducción más lenta o bloqueo de conducción completo, en el que las aurículas y ventrículos laten de manera independiente.

Reentrada: la reentrada es la causa probable de la taquicardia y la fibrilación ventricular o auricular, flúter auricular y síndrome de Wolff-Parkinson-White. La reentrada puede ser de dos tipos, por movimiento circular y por reflejo:

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

COMUNICACIÓN

LaSra. Fibbs, una trabajadora de banca jubilada de 70 años de edad con antecedentes de estenosis mitral, acudió a consulta con palpitaciones y disnea. En la exploración, tenía un pulso muy irregular, y se le diagnosticó una fibrilación auricular, lo que se confirmó en el ECG por la ausencia de las ondas P y los complejos QRS irregulares. Se le administró digoxin para reducir la frecuencia cardíaca. El tratamiento también incluyó anticoagulación con warfarina, ya que la paciente tenía más de 65 años y la fibrilación auricular supone un mayor riesgo de ictus embólico.

Fig. 2.10 Efectos de los fármacos antiarrítmicos.

Clase	Ejemplo	Contractilidad miocárdica	Conducción AV	Duración del PA	Período refractario eficaz
Ia	Procainamida	i	I	T	T
Ib	Lidocaína	-	-	I	TT
Ic	Flecainida	w	II	-	-
II	Propranolol	u	-/I	-	-
III	Amiodarona	-	t	TTI	TTT
IV	Verapamil	III	II	II	-

AV, auriculoventricular; PA, potencial de acción.
El número de flechas indica el grado del efecto causado.

Fármacos antiarrítmicos

Los fármacos antiarrítmicos se clasifican siguiendo el sistema diseñado por Vaughan Williams en 1970, modificado más tarde por Harrison. En la figura 2.10 se resumen los efectos de las distintas clases de fármacos.

Clase I

Todos los fármacos de la clase I bloquean los canales de sodio dependientes del voltaje, de forma dependiente de la dosis. Su acción se parece a la de los anestésicos locales (v. capítulo 9).

Todos los fármacos de clase I tienen los efectos siguientes:

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

Clase Ia

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

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

Mecanismo de acción: los fármacos de clase Ia bloquean los canales de sodio dependientes del voltaje en su estado abierto (activado) o refractario (inactivado) (v. figs. 2.3 y 2.4). Los efectos serán, pues, una fase 0 (por aumento del período refractario eficaz) y una fase 4 (por reducción del automatismo) más lentas, y una mayor duración del potencial de acción.

Vía de administración: oral e intravenosa. Consulta el *British National Formulary (BNF)*.

Indicaciones: arritmias ventriculares y supraventriculares.

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

Efectos adversos: arritmias, náuseas y vómitos, hipersensibilidad, trombocitopenia y agranulocitosis. La procainami-

da puede causar un síndrome tipo lupus, y la disopiramida causa hipotensión.

Clase Ib

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

Mecanismo de acción: los fármacos de la clase Ib ejercen sus efectos de varias formas (v. fig. 2.3). Entre ellas están las siguientes:

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

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

Indicaciones: arritmias ventriculares después de un infarto de miocardio. La fenitoína se utiliza en la epilepsia (v. capítulo 5).

Contraindicaciones: los fármacos de clase Ib no deben administrarse a pacientes con trastornos SA, bloqueo AV y porfiria.

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

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

Clase Ic

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

Mecanismo de acción: la flecainida bloquea los canales de sodio de forma parecida a los fármacos de clase Ia e Ib, pero no muestra preferencias por los canales refractarios, por lo que reduce la excitabilidad general del miocardio.

Vía de administración: oral e intravenosa.

Indicaciones: taquiarritmias ventriculares.

Contraindicaciones: insuficiencia cardíaca y antecedentes de infarto de miocardio.

Efectos adversos: mareos, alteraciones visuales y arritmias.

Clase II

Ejemplos de fármacos de la clase II son el propranolol, el atenolol y el pindolol (v. figs. 2.4 y 2.6).

Los fármacos de la clase II son antagonistas del receptor p-adrenérgico (atenolol es selectivo p₁). Se ha demostrado que previenen la muerte súbita después del infarto de miocardio en un 50% (si bien se cree que este efecto se debe a la prevención de la rotura cardíaca, más que a la prevención de la fibrilación auricular).

Clase III

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

Mecanismo de acción: todos los fármacos de la clase III que se utilizan en la clínica son bloqueantes del canal de potasio. Prolongan la duración del potencial de acción cardíaco (aumento del intervalo QT en el ECG) y prolongan el período refractario eficaz (v. fig. 2.3).

La amiodarona también bloquea los canales de sodio y calcio, es decir, enlentece las fases 0 y 3, y bloquea los receptores α - y p-adrenérgicos. El sotalol es un antagonista del receptor P-adrenérgico con actividad de clase III.

Vía de administración: el bretilio se administra por vía intravenosa, mientras que la amiodarona y el sotalol se administran tanto por vía oral como intravenosa.

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

Contraindicaciones: el bretilio no debe administrarse a pacientes con feocromocitoma; la amiodarona no debe administrarse a pacientes con bloqueo AV, bradicardia sinusal o disfunción tiroidea.

En cuanto a las contraindicaciones del sotalol, consulta los p-bloqueantes (v. pág. 28).

Efectos adversos: los fármacos de clase III causan arritmias, especialmente *torsades de pointes*. El bretilio puede causar hipotensión, náuseas y vómitos, mientras que la amiodarona puede causar disfunción tiroidea, daño hepático, trastornos pulmonares, fotosensibilidad y neuropatía.

En cuanto a los efectos adversos del sotalol, consulta los p-bloqueantes (v. pág. 28).

Clase IV

Ejemplos de fármacos de clase IV son el verapamil y el diltiacem (v. figs. 2.3 y 2.6).

Los fármacos de la clase IV son antagonistas del calcio que acortan la fase 2 del potencial de acción, por lo tanto, disminuyen la duración del potencial de acción. Son particularmente eficaces en las células nodales, donde las subidas repentinas de calcio inician la conducción.

Los detalles de estos fármacos se incluyen en la sección de fármacos antianginosos (v. pág. 28).

Otros fármacos antiarrítmicos

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

Adenosina

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

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

Vía de administración: intravenosa.

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

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

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

Angina de pecho

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

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

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

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

APUNTES Y SUGERENCIAS

Los fármacos utilizados en la angina de pecho estable son antagonistas del receptor p-adrenérgico, nitratos, antagonistas del calcio, antiagregantes plaquetarios y activadores del canal de potasio.

Fármacos antianginosos

El tratamiento de la angina tiene como objetivo dilatar las arterias coronarias para permitir la máxima perfusión miocárdica, disminuir la frecuencia cardíaca para reducir la demanda de oxígeno del miocardio, alargar la diástole, que es cuando se produce la perfusión del corazón, y prevenir la agregación plaquetaria y la formación de tapones plaquetarios.

Las crisis agudas de angina se tratan con:

- Nitratos sublinguales.

En el hospital, el dolor anginoso agudo se trata con un opiáceo (v. capítulo 9).

La angina estable se trata con:

- Nitratos de acción prolongada
- Antiagregantes plaquetarios
- Antagonistas del receptor p-adrenérgico
- Antagonistas del calcio
- Activadores del canal de potasio.

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

- Antiagregantes plaquetarios: ácido acetilsalicílico, clopidogrel, dipiridamol e inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa (v. pág. 41).
- Heparina/heparina de bajo peso molecular (v. pág. 41).
- Régimen farmacológico antianginoso estándar.

Nitratos orgánicos

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

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

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

Indicaciones: los nitratos orgánicos se usan en la profilaxis y tratamiento de la angina, y en la insuficiencia ventricular izquierda.

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

Efectos adversos: hipotensión postural, taquicardia, cefalea, rubor y mareos.

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

Antagonistas del receptor p-adrenérgico (P-bloqueantes)

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

Los receptores p-adrenérgicos se encuentran en muchos tejidos, aunque los p₁ se encuentran predominantemente en el corazón y los p₂ en el músculo liso vascular. Sin embargo, existe cierta superposición entre ambos.

Los distintos p-bloqueantes tienen afinidades diferentes por los dos tipos de receptores adrenérgicos. El propranolol es no selectivo, con una afinidad igual para ambos receptores p₁ y p₂. El atenolol, el bisoprolol y el metoprolol tienen una afinidad mayor por el receptor P₁ y, por lo tanto, son más «cardioselectivos». Algunos p-bloqueantes parecen tener efectos agonistas parciales en el receptor p-adrenérgico, así como efectos antagonistas.

Mecanismo de acción: el objetivo de utilizar antagonistas del receptor P-adrenérgico en la cardiopatía es bloquear el receptor p-adrenérgico en el corazón. El efecto final es provocar un descenso de la frecuencia cardíaca (disminuyendo la velocidad de la fase 4; v. fig. 2.4), de la presión sistólica, de la contractilidad cardíaca y de la demanda miocárdica de oxígeno.

Vía de administración: oral e intravenosa.

Indicaciones: angina, postinfarto de miocardio, arritmias, hipertensión, tirotóxicosis, glaucoma y ansiedad.

Contraindicaciones: los p-bloqueantes no selectivos (p. ej., propranolol) no deben administrarse a pacientes asmáticos. En dosis altas, los antagonistas del receptor adrenérgico p₁ pierden su selectividad y deben usarse con cautela en pacientes con asma. Otras contraindicaciones de los p-bloqueantes son bradicardia, hipotensión, bloqueo AVeICC.

Efectos adversos: broncoespasmo, cansancio e insomnio, mareos, extremidades frías (efecto sobre el receptor adrenérgico p₂), bradicardia, bloqueo cardíaco, hipotensión y disminución de la tolerancia a la glucosa en los pacientes diabéticos.

Antagonistas del calcio

Hay dos tipos de antagonistas del calcio (AC):

- AC limitantes de la frecuencia (verapamil).
- AC dihidropiridinas (nifedipino de acción corta o felodipino de acción prolongada).

Mecanismo de acción: los AC limitantes de la frecuencia bloquean los canales del calcio tipo L que se encuentran en el corazón y en el músculo liso vascular, con lo que reducen la entrada de calcio en las células cardíacas y vasculares (fig. 2.12; v. figs. 2.3, 2.6). Este descenso del calcio intracelular reduce la contractilidad cardíaca y provoca vasodilatación, dando lugar a varios efectos: descenso de la precarga debido al descenso de la presión venosa; descenso de la poscarga debido al descenso de la presión arteriolar; aumento del flujo sanguíneo coronario; descenso de la contractilidad cardíaca y, por lo tanto, del consumo miocárdico de oxígeno; y descenso de la frecuencia cardíaca. Las dosis altas de estos fármacos afectan a la conducción en el NAV.

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

Vía de administración: oral.

Indicaciones: profilaxis y tratamiento de la angina y de la hipertensión. Las dihidropiridinas son especialmente útiles en la angina asociada a vasoespasmo coronario, siendo las dihidropiridinas de acción prolongada particularmente útiles en el tratamiento de la hipertensión. El verapamil y el diltiacem se usan en el caso de arritmias supraventriculares, y el nifedipino para el síndrome de Raynaud (vasoconstricción periférica).

Contraindicaciones: los AC no deben administrarse a pacientes en shock cardiogénico.

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

Efectos adversos: el verapamil y el diltiacem pueden causar hipotensión, exantema, bradicardia, ICC, bloqueo cardíaco y estreñimiento.

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

Vía de administración: oral.

Indicaciones: prevención de la angina.

Contraindicaciones: shock cardiogénico, insuficiencia ventricular izquierda o hipotensión.

Efectos adversos: cefalea, vasodilatación cutánea, náuseas y vómitos.

Consulta la figura 2.11 para un resumen de las clases de fármacos utilizadas en la disfunción cardíaca.

APUNTES Y SUGERENCIAS

Los objetivos globales del tratamiento sintomático de la angina son: dilatar las arterias coronarias para permitir la perfusión máxima del miocardio, disminuir la frecuencia cardíaca para reducir la demanda de oxígeno del miocardio y prolongar la diástole, momento en que se produce la perfusión cardíaca, así como prevenir la agregación plaquetaria y la formación de trombos plaquetarios. Además, es necesario abordar los factores de riesgo reversibles para limitar la progresión de la enfermedad.

APUNTES Y SUGERENCIAS

Hay tres clases de antagonistas del calcio. Dos de ellas actúan principalmente en el corazón (verapamil y diltiacem), y la tercera lo hace principalmente sobre el tono vascular periférico (nifedipino). El uso simultáneo de un antagonista del receptor (3-adrenérgico y de un antagonista del calcio podría provocar una bradicardia muy intensa.

Activadores del canal de potasio

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

Mecanismo de acción: el nicorandil actúa activando los canales de potasio del músculo liso vascular. Una vez activados, el potasio fluye hacia el exterior de las células, causando la hiperpolarización de la membrana celular. Una vez hiperpolarizada, la membrana inhibe la entrada de calcio y, por lo tanto, inhibe la contracción; el efecto global es la relajación del músculo liso y la vasodilatación (v. fig. 2.12).

LA CIRCULACIÓN

Control del tono vascular

Activación del receptor α -adrenérgico

La activación del receptor α -adrenérgico (v. fig. 2.12) causa la contracción del músculo liso vascular mediante la activación de la fosfolipasa C (PLC). El aumento resultante de las concentraciones de inositol trifosfato causa la liberación de calcio desde el retículo endoplásmico, lo que aumenta las concentraciones de calcio. El calcio se une, a continuación, a la calmodulina, activando la cinasa de la cadena ligera de miosina (MLCK), produciendo la contracción.

Activación del receptor P_2 -adrenérgico

La activación del receptor (3-adrenérgico (v. fig. 2.12) causa la relajación del músculo liso vascular mediante la activación de la adenilil ciclasa. El aumento resultante de las concentraciones de AMPc activa la proteína cinasa A, que fosforila e inactiva la MLCK.

Fig. 2.11 Clases de fármacos utilizados para tratar la angina, la insuficiencia cardíaca y las arritmias.

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

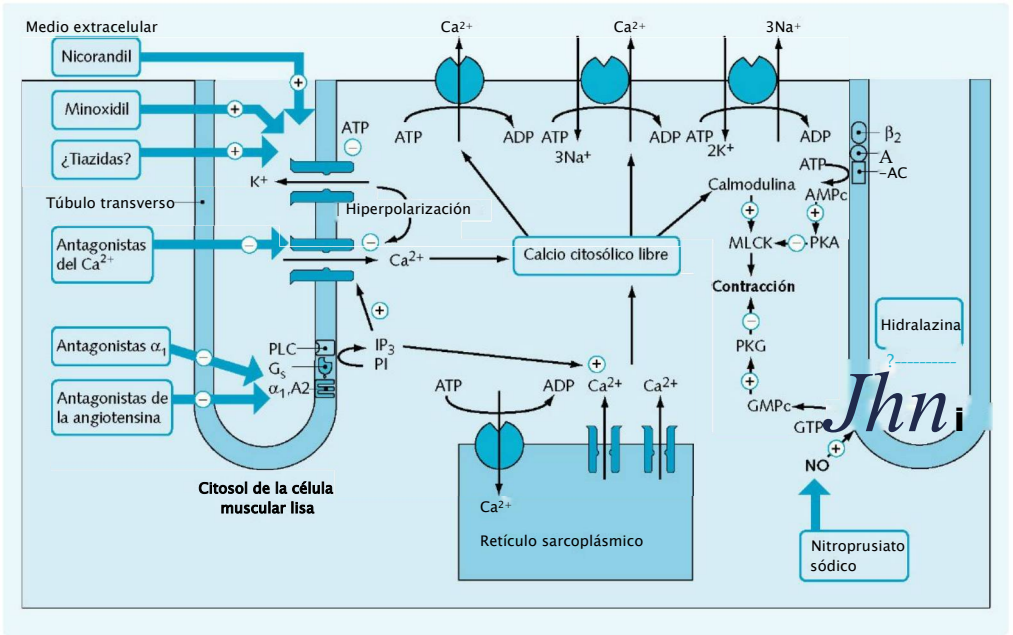


Fig. 2.12 Fármacos que afectan al tono vascular. (α_1 , receptor α_1 -adrenérgico; β_2 , receptor β_2 -adrenérgico; A_2 , angiotensina II; AC, adenilil ciclasa; GC, guanilil ciclasa; G, protefna G estimuladora; IP_3 , inositol trifosfato; MLCK, cinasa de la cadena ligera de miosina; NO, óxido nítrico; PI, fosfatidilinositol; PKA, proteína cinasa A; PKG, proteína cinasa G; PLC, fosfolipasa C.)

Activación del receptor M_3

La activación del receptor M_3 provoca la relajación del músculo liso vascular mediante la liberación del factor de relajación derivado del endotelio (EDRF), que, según se sospecha, es el propio NO (v. fig. 2.12). El NO activa la guanilil ciclasa, que aumenta, a su vez, las concentraciones de GMPc, y activa la proteína cinasa G. La proteína cinasa G inhibe la contracción al fosforilar las proteínas contráctiles.

Sistema renina-angiotensina

La disminución del volumen plasmático da lugar a la activación del SRA (v. capítulo 7), como se resume en la figura 2.13.

La enzima convertidora de la angiotensina (ECA) cataliza la producción de angiotensina II. Los efectos de la angiotensina II son:

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

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

La aldosterona es un esteroide que induce la síntesis de canales de sodio y de las bombas Na^+/K^+ ATPasa en la membrana luminal de los conductos colectores corticales.

El resultado es que se reabsorbe una cantidad mayor de sodio y, en consecuencia, de agua, aumentando el volumen sanguíneo y la presión arterial.

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

Hipertensión

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

Tres factores determinan la presión arterial:

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

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

- Edad (>40)
- Obesidad

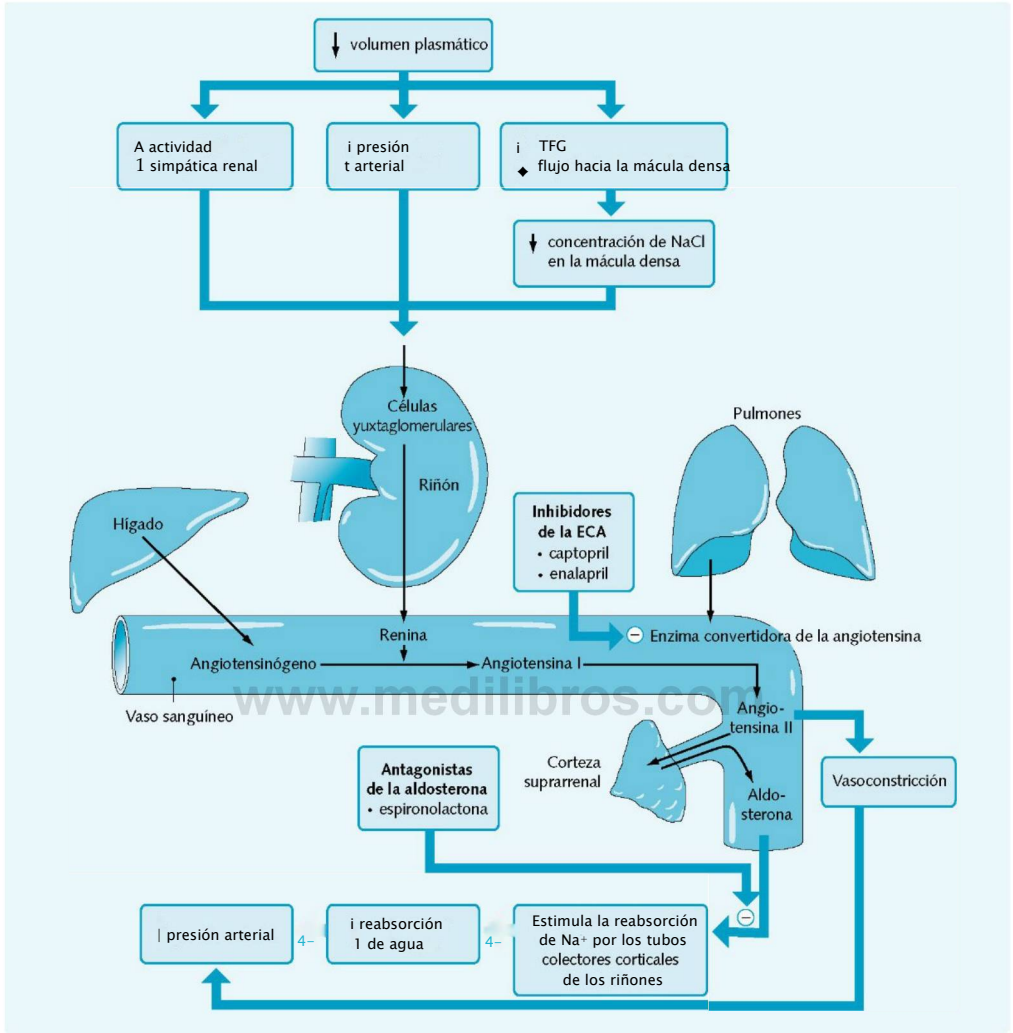


Fig. 2.13 Sistema renina-angiotensina e inhibidores de la ECA. (TFO, tasa de filtración glomerular.)

- Inactividad física
- Tabaquismo y consumo de alcohol
- Predisposición genética.

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

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

COMUNICACIÓN

El Sr. Gill es un varón afrocaribeño de 41 años que acude a su médico de familia por presentar cefaleas cada vez más frecuentes. Recientemente, ha tenido también alteraciones de la visión. Su médico anota que fuma unos 15 cigarrillos al día, que hace muy poco ejercicio y que se alimenta principalmente de comida rápida. Se le realizó inmediatamente un análisis de orina con

tira reactiva, que puso de manifiesto una proteinuria significativa. En la anamnesis, el Sr. Gill niega antecedentes familiares de diabetes y la prueba de glucemia al azar dio como resultado 4,7 (84,6 mg/dl), dentro de la normalidad. Sin embargo, su presión arterial en reposo era de 210/140, lo que representa una elevación muy importante, indicativa de una hipertensión maligna. El fondo de ojo también reveló cambios hipertensivos (lesiones en hilos de plata y exudados algodonosos). Fue ingresado para su tratamiento inmediato.

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

Tratamiento de la hipertensión

El tratamiento de la hipertensión tiene varios objetivos, que se resumen en la figura 2.14. A la hora de la prescripción, la elección del fármaco depende normalmente de la edad (mayor o menor de 55 años) y de la raza. Es lo que se conoce como regla A/CB (v. las recomendaciones de la British Hypertension Society).

Vasodilatadores

Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina

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

Mecanismo de acción: los inhibidores de la ECA inhiben esta enzima con el descenso consecuente de las concentraciones de angiotensina II y aldosterona (v. fig. 2.13) y el aumento de las concentraciones de bradicinina. Por lo tanto, se provoca vasodilatación y la reducción consecuente de la resistencia periférica, con pocos cambios en la frecuencia cardíaca y el gasto cardíaco, y disminución de la retención de sodio.


Vía de administración: oral.

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

Contraindicaciones: embarazo, vasculopatía renal, estenosis aórtica.

Efectos adversos: tos característica, hipotensión, mareos y cefalea, diarrea y calambres musculares.

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



Interacción farmacológica peligrosa

Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina + AINE = hipotensión

Fig. 2.14 Ventajas e inconvenientes de los fármacos utilizados en la hipertensión con respecto a las afecciones asociadas.

	Diuréticos	P-bloqueante	Inhibidor de la ECA/antagonista del receptor de angiotensina II	Antagonistas del calcio	a-bloqueante
Diabetes	Cuidado ³	Cuidado ³	Sí	Sí	Sí
Gota	No	Sí	Sí	Sí	Sí
Dislipidemia	Cuidado ^{4,5}	Cuidado ⁶	Sí	Sí	Sí
Cardiopatía isquémica	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Insuficiencia cardíaca	Sí	Cuidado ⁰	Sí	Cuidado ^d	Sí
Asma	Sí	No	Sí	Sí	Sí
Vasculopatía periférica	Sí	Cuidado	Cuidado ⁶	Sí	Sí
Estenosis de la arteria renal	Sí	Cuidado	No	Sí	Sí
Embarazo	Cautela	No en el embarazo	No	No	Cautela

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

^bLos diuréticos y los p-bloqueantes alteran el perfil lipídico.

^cAlgunos datos indican efectos favorables de algunos p-bloqueantes cuando se usan con cautela en la insuficiencia cardíaca.

^dEl verapamil y el diltiazem pueden empeorar la insuficiencia cardíaca, mientras que el amlodipino parece ser seguro.

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

Reproducido de Kumary Clark, Clinical Medicine, 4th edn. WB Saunders 1998.

Antagonistas del receptor de angiotensina II

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

Mecanismo de acción: los antagonistas del receptor de angiotensina II inhiben el receptor de angiotensina II (v. fig. 2.12), provocando vasodilatación, con la reducción consecuente de la resistencia periférica.

Vía de administración: oral.

Indicaciones: hipertensión.

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

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

Antagonistas del calcio

El nifedipino tiene un efecto mayor en el tono vascular que el diltiacem o el verapamil, que son más cardioselectivos (v. fig. 2.12).

Antagonistas del receptor α_1 -adrenérgico

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

Mecanismo de acción: los antagonistas del receptor adrenérgico α_1 inhiben la vasoconstricción mediada por el receptor adrenérgico α_1 , reduciendo la resistencia periférica y la presión venosa (v. fig. 2.12). También reducen las concentraciones plasmáticas del colesterol en las lipoproteínas de baja densidad (LDL), las concentraciones de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y las concentraciones de triglicéridos, y aumentan las concentraciones del colesterol en las lipoproteínas de alta densidad (HDL), reduciendo el riesgo de arteriopatía coronaria.

Vía de administración: oral.

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

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

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

Hidralazina

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

Mecanismo de acción: los efectos de la hidralazina no se conocen con detalle, aunque parece que interfiere con la acción del inositol trifosfato en el músculo liso vascular, reduciendo, así, la resistencia periférica y la presión arterial (v. fig. 2.12).

Vía de administración: oral e intravenosa.

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

Contraindicaciones: lupus eritematoso sistémico y taquicardia grave.

Efectos adversos: taquicardia, retención de líquidos, náuseas y vómitos, y cefalea.

Minoxidil

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

Mecanismo de acción: el minoxidil activa los canales de potasio sensibles a ATP en el músculo liso vascular, provocando la hiperpolarización de la membrana celular y reduciendo, en consecuencia, la entrada de calcio a través de los canales de tipo L (v. fig. 2.12). El efecto global es la inhibición de la contracción del músculo liso y la consecuente vasodilatación.

Vía de administración: oral para la hipertensión. Tópica para la alopecia.

Indicaciones: hipertensión grave, alopecia.

Contraindicaciones: feocromocitoma, porfiria.

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

Notas terapéuticas: aunque no están relacionados químicamente, el diazóxido actúa de una forma parecida al minoxidil, activando los canales de potasio y provocando vasodilatación.

Nitroprusiato sódico

Mecanismo de acción: el nitroprusiato sódico es un prófármaco que se descompone espontáneamente en NO dentro de las células musculares lisas. El NO activa la guanilil ciclasa, aumentando así las concentraciones intracelulares de GMPc y produciendo vasodilatación (v. fig. 2.12).

Vía de administración: intravenosa.

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

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

Efectos adversos: cefalea y mareos, náuseas, dolor abdominal, palpitaciones y molestias retroestemales.

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

APUNTES Y SUGERENCIAS

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

Diuréticos

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

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

Consulta el capítulo 7 para más detalles sobre cada uno de estos fármacos.

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

Recientemente, se ha sugerido que los efectos antihipertensivos de los diuréticos (especialmente, de las tiazidas) no se deben necesariamente a su efecto diurético, sino a la activación de los canales de potasio regulados por ATP en las arteriolas de resistencia, con un mecanismo de acción similar al del nicorandil (v. pág. 29) y el minoxidil, lo que causa la hiperpolarización y, por lo tanto, la inhibición de la entrada de calcio en el músculo liso vascular con la vasodilatación y el descenso de la resistencia vascular periférica consecuentes (v. fig. 2.12).

Fármacos antihipertensivos de acción central

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

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

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

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

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

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

Efectos adversos: sequedad de boca, sedación, hipotensión ortostática, disfunción sexual masculina y galactorrea. La metildopa puede provocar una lesión hepática parenquimatosa difusa, fiebre y, en pocas ocasiones, anemia hemolítica. La clonidina puede causar una crisis hipertensiva por abstinencia al suspender el tratamiento.

Feocromocitoma

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

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

Fenoxibenzamina

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

Vía de administración: oral e intravenosa.

Indicaciones: episodios hipertensivos del feocromocitoma.

Contraindicaciones: antecedentes de accidentes cerebrovasculares, postinfarto de miocardio.

Efectos adversos: hipotensión postural, taquicardia y congestión nasal.

Notas terapéuticas: la fentolamina es otro antagonista potente del receptor α -adrenérgico que puede utilizarse en el feocromocitoma, si bien su semivida es mucho más corta, y se utiliza antes y durante la extirpación quirúrgica del tumor.

Vasoconstrictores y tratamiento del shock

Shock

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

El organismo responde de una forma inadecuada al shock, liberando mediadores como histamina, prostaglandinas, bradicinina y serotonina, que dilatan los capilares y aumentan su permeabilidad. De esta forma, se reducen aún más la presión arterial y el gasto cardíaco.

Los signos del shock son los siguientes:

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

Las causas de shock son las siguientes:

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

Los tipos de shock son los siguientes:

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

Tratamiento del shock

En último término, el tratamiento médico del shock depende de su causa subyacente; por ejemplo, si un niño entra en shock debido a una diarrea crónica con vómitos, el tratamiento más adecuado es la reposición de líquidos y electrolitos.

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

Aminas simpaticomiméticas

Ejemplos de aminas simpaticomiméticas son los siguientes: epinefrina, norepinefrina, fenilefrina y efedrina.

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

Mecanismo de acción: la epinefrina y la norepinefrina son agonistas de ambos receptores α - y β -adrenérgicos, y la fenilefrina es agonista del receptor α_1 -adrenérgico. La efedrina es un agonista del receptor (3-adrenérgico y provoca la liberación de norepinefrina. Estos fármacos actúan activando los receptores α -adrenérgicos, que, a su vez, activan la fosfolipasa C, provocando vasoconstricción y el aumento consecuente de la presión arterial, o activando el receptor (3-adrenérgico, que activa, a su vez, la adenilil ciclasa, aumentando, a su vez, la frecuencia cardíaca y la contractilidad del corazón, y provocando vasodilatación.

Vía de administración: parenteral, habitualmente intravenosa.

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

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

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

Notas terapéuticas: en la parada cardíaca, la epinefrina se utiliza en una concentración de $1 \text{ mg}_{10} \text{ ml}$ ($1:10,000$) por vía intravenosa, mientras que en la anafilaxia se utiliza en una concentración de $1 \text{ mg}_1 \text{ ml}$ ($1:1,000$) por vía intramuscular.

Dopamina y dobutamina

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

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

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

Si la perfusión renal no está alterada, la dobutamina y la dopamina son una forma más adecuada de tratar el shock que los agonistas del receptor α -adrenérgico. Esta forma de tratamiento mantiene la perfusión renal e inhibe la activación del SRA.

Vía de administración: intravenosa.

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

Contraindicaciones: taquiarritmias. La dopamina está contraindicada en personas con feocromocitoma.

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

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

Vasopresina y desmopresina

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

La vasopresina es un fármaco de acción corta ($t_c = 10 \text{ min}$), mientras que la desmopresina tiene una acción más prolongada ($t_A = 75 \text{ min}$).

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

Vía de administración: oral, intravenosa e intranasal.

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

Contraindicaciones: vasculopatías y nefritis crónica.

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

Corticoesteroides

El uso de los corticoesteroides en el shock séptico sigue siendo motivo de controversia, si bien también se administran por vía intravenosa para el tratamiento del shock anafiláctico como adyuvantes de la epinefrina (v. capítulo 6).

APUNTES Y SUGERENCIAS

Clínicamente, es posible distinguir entre varios tipos de shock:

- Hipovolémico: presión venosa yugular (PVY) baja, partes acras de las extremidades frías y húmedas, confusión o intranquilidad.
- Cardiógeno: aumento de la PVY, partes acras de las extremidades frías y húmedas, ansiedad o agitación.
- Séptico: partes acras de las extremidades calientes y sudorosas, pirexia, náuseas.
- Anafiláctico: partes acras de las extremidades calientes, urticaria, náuseas.
- Medular: antecedentes de traumatismo o anestesia raquídea.
- En todos estos tipos de shock hay taquicardia, hipotensión y taquipnea.

Circulación de lipoproteínas y aterosclerosis

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

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

- Lipoproteínas de alta densidad (HDL)
- Lipoproteínas de baja densidad (LDL)
- Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)
- Quilomicrones.

El transporte de los lípidos en la sangre tiene lugar por dos vías, exógena y endógena, que se resumen en la figura 2.15.

En la vía exógena (los números se refieren a los utilizados en la fig. 2.15):

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

4. El hígado secreta colesterol y ácidos biliares en el intestino, utilizando la circulación enterohepática.

En la vía endógena (los números se refieren a los utilizados en la fig. 2.15):

1. El hígado secreta VLDL, cuyos componentes pueden proceder del medio endógeno o de la dieta.
2. La lipoproteína lipasa (LPL), que se encuentra en el endotelio de los tejidos extrahepáticos, hidroliza los triglicéridos de las VLDL para liberar glicerol y AGL, que son utilizados por los tejidos, obteniéndose LDL.
3. Las LDL son captadas a continuación por el hígado y los tejidos extrahepáticos.
4. El hígado secreta HDL hacia el plasma, donde son modificadas por la acción de la lecitina colesterol aciltransferasa (LCAT), y por la captación de colesterol desde los tejidos. La LCAT transfiere los ésteres de colesterol hacia las LDL y VLDL.

Hiperlipidemias

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

El colesterol se deposita en varios tejidos:

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

Primarias

Las hiperlipidemias primarias son genéticas, y existen muchos tipos.

Secundarias

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

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

Tratamiento (fármacos hipolipemiantes)

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

Inhibidores de la HMG CoA reductasa («estatinas»)

La atorvastatina, la pravastatina y la simvastatina son ejemplos de inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril

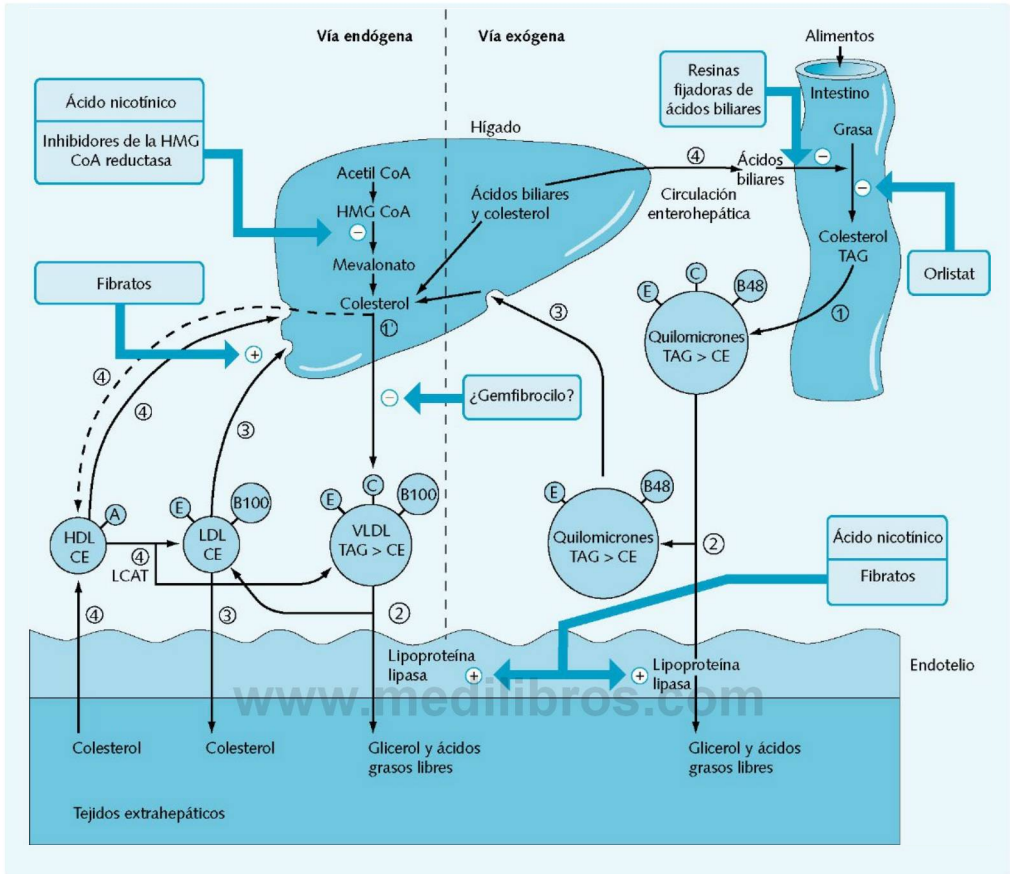


Fig. 2.15 Vías endógenas y exógenas del transporte lipídico. (CE, éster de colesterol; HDL, lipoproteína de alta densidad; LCAT, lecitina-colesterol aciltransferasa; TAG, triacilglicérol; VLDL, lipoproteínas de muy baja densidad; los números se refieren a los pasos de las vías; v. pág. 36.)

coenzima A (HMG CoA) reductasa. Esos fármacos reducen el colesterol sanguíneo hasta en un 35% en algunos pacientes.

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

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

Vía de administración: oral.

Indicaciones: hiperlipidemia resistente al control dietético, como parte de la prevención secundaria en pacientes con colesterol sérico mayor de 5,5 mmol/l (212 mg/dl) (el límite vaná según las guías clínicas).

Contraindicaciones: embarazo, lactancia materna o hepatopatía.

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

Fibratos

Los fibratos son los siguientes: bezafibrato, ciprofibrato y gemfibrocilo. Se trata de fármacos moduladores lipídicos de amplio espectro, y son ineficaces en pacientes con colesterol elevado, pero con concentraciones normales de triglicéridos.

Mecanismo de acción: los fibratos actúan de varias formas (v. fig. 2.15):

- Estimulando la lipoproteína lipasa, con lo que reducen el contenido de triglicéridos en las VLDL y los quilomicrones.
- Estimulando el aclaramiento hepático de las LDL, al aumentar la captación hepática de estas lipoproteínas (v. fig. 2.15).

- Reduciendo las concentraciones plasmáticas de triglicéridos, LDL y VLDL.

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

Vía de administración: oral.

Indicaciones: hiperlipidemia que no responde al control dietético.

Contraindicaciones: enfermedades de la vesícula biliar, insuficiencia renal o hepática importante, hipoalbuminemia, embarazo y lactancia materna.

Efectos adversos: síndrome de tipo miositis (especialmente en caso de insuficiencia renal), trastornos digestivos, dermatitis, prurito, exantema y urticaria, impotencia, cefalea, mareos y visión borrosa.

APUNTES Y SUGERENCIAS

Las modificaciones de la dieta del paciente pueden reducir por sí solas el colesterol sérico, y deberían ser la opción de primera línea en las hiperlipidemias leves o moderadas.

Ácido nicotínico

Los efectos secundarios del ácido nicotínico limitan su uso en el tratamiento de las hiperlipidemias. Este fármaco reduce la incidencia de la arteriopatía coronaria.

Mecanismo de acción: el ácido nicotínico tiene los efectos siguientes (v. fig. 2.15):

- Inhibe la síntesis de colesterol, con lo que disminuye la producción de VLDL y, por lo tanto, de LDL.
- Estimula la lipoproteína lipasa, con lo que reduce el contenido de triglicéridos de las VLDL y los quilomicrones.
- Aumenta el colesterol HDL.
- Aumenta las concentraciones del activador tisular del plasminógeno (v. pág. 39).
- Disminuye las concentraciones plasmáticas de fibrinógeno.

Vía de administración: oral.

Indicaciones: hiperlipidemias que no responden a otras medidas.

Contraindicaciones: embarazo y lactancia materna.

Efectos adversos: sofocos, mareos, cefalea, palpitaciones, náuseas y vómitos, y prurito.

Resinas fijadoras de ácidos biliares

La colestiramina y el colestipol disminuyen la tasa de mortalidad por arteriopatía coronaria.

Mecanismo de acción: las resinas de intercambio amónico actúan ligando los ácidos biliares en el intestino (v. fig. 2.15), con lo que se impide su reabsorción y se favorece la conversión del colesterol en ácidos biliares en el hígado. Con ello, aumenta la actividad de los receptores hepáticos de LDL, aumentando la degradación del colesterol LDL. En consecuencia, se reduce el colesterol LDL en el plasma.

Vía de administración: oral.

Indicaciones: colesterol elevado, cuando se debe a una concentración alta de LDL.

La colestiramina se utiliza en la prevención primaria de la cardiopatía coronaria en varones de 35-59 años con hipercolesterolemia primaria. También alivia el prurito asociado a la obstrucción biliar primaria y a la cirrosis biliar primaria.

Contraindicaciones: obstrucción biliar completa.

Efectos adversos: las resinas fijadoras de ácidos biliares no se absorben y, por lo tanto, tienen muy pocos efectos secundarios sistémicos. Los efectos secundarios son los siguientes: náuseas y vómitos, estreñimiento, pirosis, dolor abdominal y flatulencia, y agravamiento de la hipertrigliceridemia. Pueden interferir con la absorción de las vitaminas liposolubles y de algunos fármacos.

Régimen terapéutico: para evitar interferencias con su absorción, no deberán tomarse otros fármacos 1 h antes o 3-4 h después de la administración de colestiramina o colestipol.

Otros fármacos hipolipemiantes

Los aceites de pescado ricos en triglicéridos marinos omega 3 pueden ser útiles para el tratamiento de la hipertrigliceridemia grave, aunque, en ocasiones, pueden empeorar la hipercolesterolemia. Su papel en la práctica clínica sigue pendiente de evaluación.

Las cutículas de espágula (*Plantago ovata*) se toman por vía oral y se supone que actúan uniéndose a los ácidos biliares, previniendo su reabsorción, pudiendo ser útiles en pacientes con hipercolesterolemia, pero no con hipertrigliceridemia.

HEMOSTASIA Y TROMBOSIS

Hemostasia

La hemostasia es la interrupción de una hemorragia procedente de vasos sanguíneos dañados. La sangre se puede acumular en los tejidos si la hemostasia es defectuosa o no se puede cortar la pérdida de sangre, como ocurre en los vasos más grandes. Esta sangre acumulada se denomina hematoma.

En la hemostasia pueden definirse tres etapas:

- Constricción de un vaso sanguíneo (vasoconstricción)
- Formación de un tapón plaquetario
- Formación de un coágulo.

Vasoconstricción

La primera respuesta cuando un vaso sanguíneo es seccionado es la contracción del músculo liso de sus paredes. Esta contracción está mediada por la liberación de tromboxano A₂ y otras sustancias de las plaquetas.

La vasoconstricción enlentece el flujo de sangre a través del vaso, con lo que reduce la presión intravascular y empuja las superficies opuestas del vaso seccionado para que se junten. En los vasos muy pequeños, la vasoconstricción da lugar al cierre permanente del vaso, pero, en la mayoría de los casos, este mecanismo es insuficiente para el cierre permanente.

Formación del tapón plaquetario

La exposición al colágeno subyacente bajo el endotelio vascular, como sucede durante la lesión de un vaso, permite a las plaquetas adherirse al colágeno uniéndose al factor von Willebrand. Este factor, secretado por las plaquetas y el endotelio, se une al colágeno expuesto. Después, las plaquetas se unen a este complejo.

La liberación de ADP, serotonina, tromboxano A₂ y otras sustancias por las plaquetas hace que estas células se agreguen. La fibrina las mantiene unidas. La síntesis y liberación de prostaciclina por el endotelio intacto inhiben la agregación de las plaquetas, limitando el crecimiento del tapón plaquetario.

Las células endoteliales intactas también producen NO, un potente vasodilatador e inhibidor de la agregación plaquetaria.

Formación del coágulo

La coagulación sanguínea es la conversión de la sangre líquida en un gel sólido, que se conoce como coágulo. Un coágulo:

- Consta de una red de fibrina dentro de la cual las células sanguíneas quedan atrapadas
- Actúa reforzando el tapón plaquetario.

La fibrina se forma a partir de su precursor, el fibrinógeno, mediante la acción de una enzima llamada trombina. La formación de trombina se produce a través de dos vías distintas, las vías intrínseca y extrínseca, que, juntas, se conocen como la cascada de la coagulación. Ambas vías implican la conversión de factores inactivos en enzimas activas, que después catalizan la conversión de otros factores en enzimas (v. fig. 2.15). El hígado es importante en la coagulación, ya que es el lugar donde se producen muchos de los factores de coagulación. También produce las sales biliares requeridas para la absorción de vitamina K, que el hígado necesita para producir protrombina y factores de coagulación VII, IX y X.

La vía extrínseca recibe esta denominación porque el componente necesario para iniciarla se encuentra fuera de la sangre. El factor tisular se une al factor VII, al exponer la sangre a las células subendoteliales, y lo convierte a su forma activa, el factor VIIa. A continuación, esta enzima cataliza la activación de los factores X y IX.

La vía intrínseca recibe esta denominación porque sus componentes se encuentran dentro de la sangre. Se fusiona con la vía extrínseca en el paso anterior a la activación de la trombina.

La trombina formada estimula la activación de los factores XI, VIII y V, y, por lo tanto, actúa como una forma de retroalimentación positiva.

Tres anticoagulantes endógenos limitan el grado de formación del coágulo:

- El inhibidor de la vía del factor tisular, que se une al complejo factor tisular-VIIa e inhibe sus acciones.
- La proteína C, que se activa por la trombina e inactiva los factores VII y V.
- La antitrombina III, que se activa por la heparina e inactiva la trombina y otros factores.

Fibrinólisis

El sistema fibrinolítico o trombolítico actúa disolviendo un coágulo cuando la reparación del vaso está en marcha.

La plasmina digiere la fibrina. Se forma a partir del plasminógeno gracias a la acción de los activadores del plasminógeno, cuyo mejor ejemplo es el activador tisular del plasminógeno (tPA).

Trombosis

La trombosis es la formación patológica de un coágulo que se conoce como trombo, que puede causar la oclusión dentro de los vasos sanguíneos o del corazón y provocar la muerte. La trombosis causa:

- Oclusión arterial: que puede provocar infarto de miocardio, ictus e isquemia periférica.
- Oclusión venosa: que puede provocar trombosis venosa profunda y embolia de pulmón.

COMUNICACIÓN

El Sr. Patel es un varón de 50 años con un índice de masa corporal de 31 que se presentó en urgencias con dolor torácico opresivo, sensación de falta de aire y sudoración. Es fumador desde hace mucho tiempo, con un consumo de 60 paquetes/año, y su hermano pequeño falleció recientemente por un ictus asociado a una vasculopatía importante. En el ECG se demostró la elevación del segmento ST (un patrón típico del ECG), lo cual, combinado con los antecedentes, es muy sugerente de infarto de miocardio.

El paciente recibió oxígeno, ácido acetilsalicílico (un fármaco antitrombótico) para prevenir la progresión de la agregación plaquetaria, morfina para aliviar el dolor y un vasodilatador antiisquémico (trinitrato de glicerilo) en forma de aerosol. Para disminuir la isquemia, recibió atenolol por vía intravenosa, que actúa disminuyendo la sobrecarga cardíaca y, por lo tanto, la demanda de oxígeno, además de provocar vasodilatación. También recibió el fármaco trombolítico estreptocinasa para disolver los coágulos que pudieran haber causado el infarto de miocardio.

Los trombos arteriales se forman por una lesión que, a su vez, es consecuencia de una patología subyacente en la pared arterial, como la aterosclerosis.

Los trombos venosos y auriculares tienden a formarse como consecuencia de una estasis sanguínea, permitiendo la acumulación de plaquetas y fibrina. Las personas con hipercoagulabilidad son particularmente susceptibles, debido a la ausencia de uno o más anticoagulantes endógenos.

Los trombos arteriales están formados principalmente por plaquetas, mientras que los trombos venosos están formados principalmente por fibrina.

APUNTES Y SUGERENCIAS

El hígado es importante en la coagulación, ya que es el lugar donde se sintetizan muchos de los factores de coagulación.

También produce las sales biliares requeridas para la absorción de vitamina K, que el hígado necesita para producir protrombina, y los factores de coagulación VII, IX y X.

Mecanismo de acción: los antagonistas de la vitamina K bloquean la reducción del epóxido de vitamina K, que es necesario para su acción como cofactor en la síntesis de los factores II, VII, IX y X (figs. 2.16 y 2.17).

Vía de administración: oral.

Indicaciones: profilaxis y tratamiento de la trombosis venosa profunda y de la embolia de pulmón, profilaxis de la embolización en la fibrilación auricular y la cardiopatía reumática, y en pacientes con prótesis valvulares.

Contraindicaciones: trombosis cerebral, oclusión arterial periférica, úlceras pépticas, hipertensión y embarazo.

Efectos adversos: hemorragias.

Notas terapéuticas: el inicio de acción de los antagonistas de la vitamina K tarda varias horas, debido al tiempo que se necesita para que se degraden los factores que ya han sido carboxilados ($t_{1/2}$: VII = 6 h; IX = 24 h; X = 40 h; II = 60 h).

Tratamiento de la trombosis

Anticoagulantes

Antagonistas de la vitamina K

La warfarina, el acenocumarol y la fenindiona son ejemplos de antagonistas de la vitamina K.

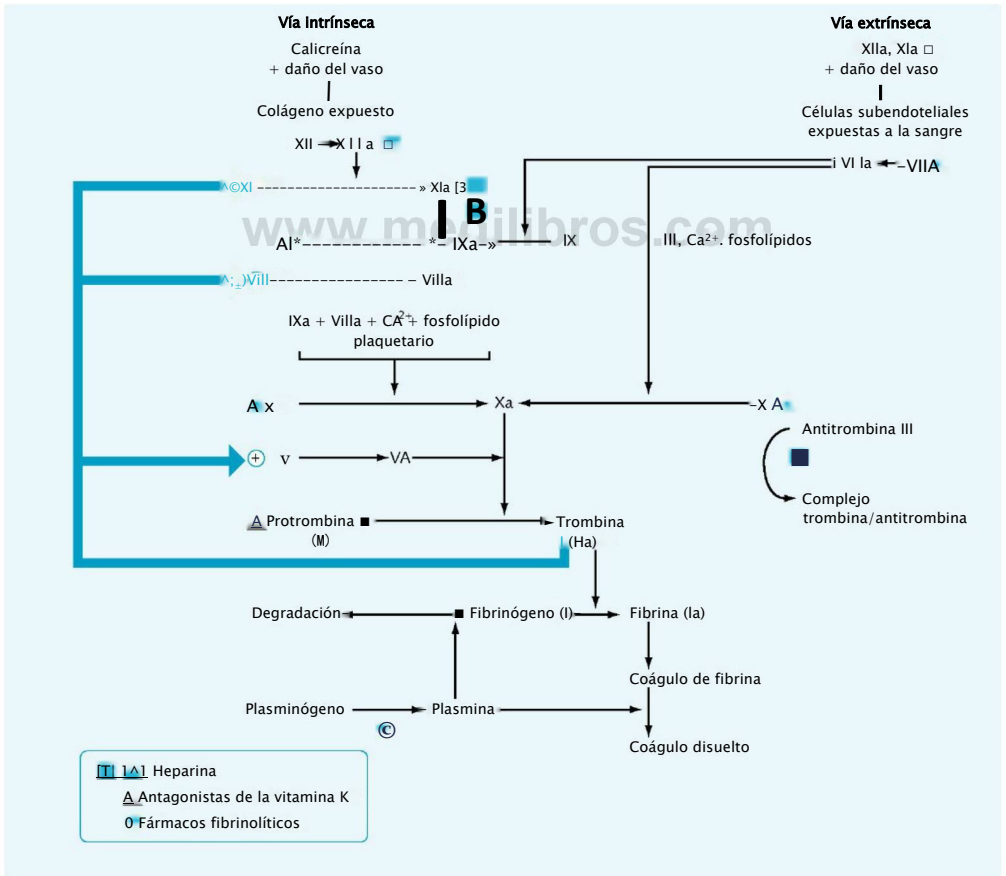


Fig. 2.16 Efectos de la heparina, la vitamina K y los fibrinolíticos en la cascada de la coagulación. Factor III, tromboplastina o factor tisular.

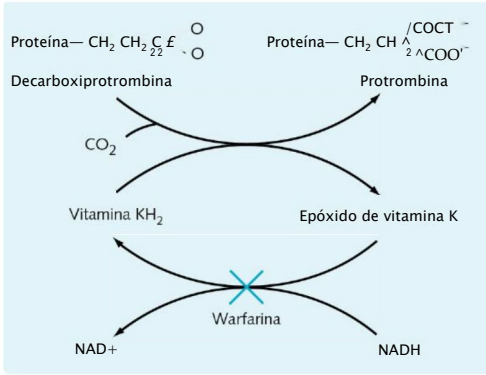


Fig. 2.17 Función de la vitamina K en la formación de la protrombina. La warfarina inhibe la reducción del epóxido de vitamina K.

Interacción farmacológica peligrosa

Warfarina + ácido acetilsalicílico = hemorragia

Heparina y heparinas de bajo peso molecular

Mecanismo de acción: la heparina activa la antitrombina III, que limita la coagulación sanguínea al inactivar la trombina y el factor X. La heparina también inhibe la agregación plaquetaria, posiblemente como consecuencia de la inhibición de la trombina. Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) son simplemente fragmentos de heparina que presentan una actividad muy similar a esta. Las HBPM se utilizan más que la heparina, ya que su posología es más predecible y su intervalo de administración, más largo.

Vía de administración: intravenosa o subcutánea.

Indicaciones: tratamiento de la trombosis venosa profunda y de la embolia de pulmón, profilaxis en el postoperatorio, de la trombosis venosa profunda y de la embolia de pulmón en pacientes de alto riesgo, e infarto de miocardio.

Contraindicaciones: la heparina no debe administrarse a pacientes con hemofilia, trombocitopenia o úlceras pépticas.

Efectos adversos: hemorragia (que se trata suspendiendo el tratamiento o administrando un antagonista de la heparina, como el sulfato de protamina), necrosis de la piel, trombocitopenia y reacciones de hipersensibilidad.

Régimen terapéutico: la heparina se administra por vía intravenosa mediante perfusión o por vía subcutánea cada 12 h. Las HBPM se administran mediante inyección subcutánea una vez al día.

Notas terapéuticas: la heparina tiene un inicio de acción inmediato y, por lo tanto, puede usarse en urgencias.

Hirudinas

Mecanismo de acción: proceden de las sanguijuelas. La hirudina o, mejor, sus derivados recombinantes, la desirudina y la lepirudina, inactivan la trombina.

Vía de administración: subcutánea e intravenosa.

Indicaciones: la desirudina se utiliza en pacientes con trombocitopenia de tipo II (inmunitaria) inducida por heparina y para la profilaxis de la trombosis venosa profunda en pacientes que se someten a artroplastias de cadera y rodilla.

Contraindicaciones: hemorragia activa, insuficiencia hepática o renal.

Efectos adversos: hemorragia y reacciones de hipersensibilidad.

Antiagregantes plaquetarios

Ácido acetilsalicílico

El ácido acetilsalicílico procede originalmente del sauce.

Mecanismo de acción: el ácido acetilsalicílico bloquea la síntesis de tromboxano A₂ a partir del ácido araquidónico en las plaquetas, acetilando y, por lo tanto, inhibiendo, la enzima ciclooxigenasa. El tromboxano A₂ estimula la fosfolipasa C, aumentando las concentraciones de calcio y provocando la agregación plaquetaria. El ácido acetilsalicílico también bloquea la síntesis de prostaciclina a partir de las células endoteliales, con lo que se inhibe la agregación plaquetaria. Sin embargo, este efecto es de corta duración, porque las células endoteliales, a diferencia de las plaquetas, pueden sintetizar ciclooxigenasa nueva (fig. 2.18).

Vía de administración: oral.

Indicaciones: prevención y tratamiento del infarto de miocardio y del ictus isquémico. El ácido acetilsalicílico también se utiliza como analgésico y como antiinflamatorio (v. capítulo 10).

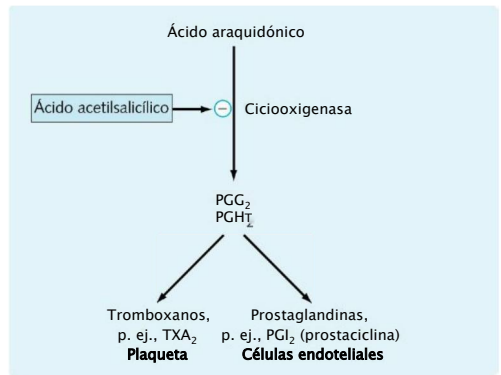


Fig. 2.18 Inhibición de la ciclooxigenasa por el ácido acetilsalicílico, reduciendo la formación de tromboxano y prostaciclina. (PC, prostaglandina; PG₁ prostaciclina; TXA₂, tromboxano A₂.)

Contraindicaciones: niños menores de 12 años (riesgo del síndrome de Reye), lactancia materna, hemofilia, úlceras pépticas o reacciones de hipersensibilidad conocidas.

Efectos adversos: broncoespasmo y hemorragias digestivas.

Régimen terapéutico: la administración de ácido acetilsalicílico en dosis de 150 mg al día después de un infarto de miocardio se ha demostrado que disminuye significativamente la mortalidad. Administrado en días alternos, puede reducir la incidencia de infarto de miocardio primario.



Interacción farmacológica peligrosa

Ácido acetilsalicílico + warfarina = hemorragia

Dipiridamol

Mecanismo de acción: el dipiridamol inhibe la enzima fosfodiesterasa, que hidroliza el AMPc. El aumento de las concentraciones de AMPc disminuye las concentraciones de calcio e inhibe la agregación plaquetaria.

Vía de administración: oral.

Indicaciones: el dipiridamol se utiliza junto con la warfarina y otros anticoagulantes orales para la profilaxis frente a la trombosis asociada a prótesis vasculares.

Efectos adversos: hipotensión, náuseas, diarrea y cefalea.

Clopidogrel

Mecanismo de acción: el clopidogrel inhibe la activación del receptor de la glicoproteína IIb/IIIa en la superficie de las plaquetas, que es necesario para que se produzca la agregación.

Vía de administración: oral.

Indicaciones: prevención secundaria de los accidentes cardiovasculares y cerebrovasculares.

Efectos adversos: hemorragia, molestias abdominales, náuseas y vómitos.

Notas terapéuticas: si el paciente es realmente alérgico al ácido acetilsalicílico, puede usarse el clopidogrel en su lugar.

La ticlopidina actúa de una forma parecida al clopidogrel.

Inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa

Actualmente, el abxiximab es el fármaco principal de esta clase.

Mecanismo de acción: el abxiximab es un fragmento de anticuerpo dirigido contra el receptor de la glicoproteína IIb/IIIa (GPIIb/IIIa) de las plaquetas. La unión e inactivación de este receptor GPIIb/IIIa impide la agregación plaquetaria.

Vía de administración: intravenosa.

Indicaciones: prevención de complicaciones cardíacas isquémicas en pacientes sometidos a intervenciones coronarias percutáneas; prevención del infarto de miocardio a corto plazo en pacientes con angina inestable.

Contraindicaciones: hemorragia activa.

Efectos adversos: hemorragia, náuseas, vómitos e hipotensión.

Notas terapéuticas: el tirofiban y la eptifibatida también actúan inhibiendo el receptor GPIIb/IIIa, aunque son fragmentos peptídicos. Al ser péptidos, estos fármacos son potencialmente antigénicos y solo deberían usarse una vez.

Fibrinolíticos

Estreptocinas

Mecanismo de acción: la estreptocinasa forma un complejo con el plasminógeno, activándolo al convertirlo en plasmina, una enzima fibrinolítica.

Vía de administración: intravenosa.

Indicaciones: trombosis venosa potencialmente mortal, embolia de pulmón, tromboembolia arterial, infarto agudo de miocardio.

Contraindicaciones: hemorragia reciente, traumatismo, cirugía, diátesis hemorrágica, disección aórtica, coma y antecedentes de enfermedad cerebrovascular. Consulta el BNF para ver una lista exhaustiva de contraindicaciones.

Efectos adversos: náuseas y vómitos, hemorragia.

Régimen terapéutico: la estreptocinasa se utiliza a menudo junto con antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes. La preferencia clínica es utilizar fibrinolíticos con un inicio de acción más rápido, como el activador tisular del plasminógeno. Además, la estreptocinasa deriva del estreptococo hemolítico y, por lo tanto, es antigénica. Su administración repetida podría provocar una reacción de tipo anafiláctico. Si fuera necesario repetir el tratamiento fibrinolítico, se deberá utilizar un activador tisular del plasminógeno que no sea antigénico.

Activadores tisulares del plasminógeno (tPA)

La alteplasa y la reteplasa son ejemplos de tPA.

Mecanismo de acción: los tPA son activadores del plasminógeno de tipo tisular.

Vía de administración: intravenosa.

Indicaciones: infarto de miocardio y embolia pulmonar.

Contraindicaciones: las mismas que para la estreptocinasa.

Efectos adversos: náuseas y vómitos, hemorragia.

APUNTES Y SUGERENCIAS

Aunque la administración de un fibrinolítico podría mejorar la esperanza de vida de un paciente que tiene un infarto agudo de miocardio, también podría tener efectos desastrosos. Los criterios para administrar fibrinolíticos son muy restrictivos y debes conocerlos.

Trastornos hemorrágicos

Los trastornos hemorrágicos hereditarios son poco frecuentes. La hemofilia es un trastorno genético en el que se producen hemorragias excesivas debido a la ausencia de

factor VIII (hemofilia A) o IX (hemofilia B). La enfermedad de von Willebrand se caracteriza por la formación anómala de hematomas (equimosis) y hemorragia de las mucosas.

Los trastornos hemorrágicos adquiridos pueden deberse a una hepatopatía, a la carencia de vitamina K o a fármacos anticoagulantes. Se recomienda cautela al utilizar los fármacos mencionados anteriormente en pacientes con enfermedades tromboembólicas.

Tratamiento de los trastornos hemorrágicos

Vitamina K

Mecanismo de acción: la vitamina K es necesaria para la γ -carboxilación postranscripcional de los residuos de ácido glutámico de la protrombina (factor II) y de los factores de coagulación VII, IX y X por el hígado (v. fig. 2.17). La vitamina K también es necesaria para la calcificación normal del hueso.

Vía de administración: oral, intramuscular e intravenosa.

Indicaciones: la vitamina K se utiliza como antídoto de los efectos de los anticoagulantes orales y en pacientes con obstrucción biliar o hepatopatías, en los que la carencia de vitamina K puede ser un problema. También se utiliza después del tratamiento prolongado con antibióticos que inhiben la formación de vitamina K por las bacterias intestinales, y como profilaxis frente a la hipoprotrombinemia en el recién nacido.

Efectos adversos: los efectos secundarios de la vitamina K son los siguientes: anemia hemolítica e hiperbilirrubinemia en el recién nacido.

Protamina

Mecanismo de acción: la protamina es una proteína intensamente básica, que forma un complejo inactivo con la heparina y que, como tal, se usa en pacientes en los que el tratamiento con heparina ha provocado una hemorragia. Las dosis altas de protamina parecen tener efectos anticoagulantes mediante un mecanismo desconocido.

Vía de administración: intravenosa.

Indicaciones: hemorragia secundaria a la heparinización.

Efectos adversos: náuseas, vómitos, rubefacción e hipotensión.

Factores de coagulación

La carencia de factores de coagulación puede reponerse mediante la administración de plasma fresco. Los factores VIII y IX se comercializan como concentrados liofilizados.

Mecanismo de acción: todos los factores de coagulación son necesarios para la coagulación normal de la sangre.

Vía de administración: intravenosa.

Indicaciones: hemofilia; como antídoto de los efectos de los anticoagulantes orales.

Efectos adversos: reacciones alérgicas, incluyendo fiebre y escalofríos.

Desmopresina

La desmopresina es un análogo sintético de la vasopresina.

Mecanismo de acción: la desmopresina provoca la liberación del factor VIII. También se utiliza en la diabetes insípida, ya que posee efectos antiuréticos.

Vía de administración: parenteral.

Indicaciones: la desmopresina se administra como tratamiento del déficit leve del factor VIII y también en el tratamiento de la diabetes insípida.

Efectos adversos: retención de líquidos, hiponatremia y cefalea, náuseas y vómitos.

Ácido tranexámico

Mecanismo de acción: el ácido tranexámico es antifibrinolítico, inhibe la activación del plasminógeno y, por lo tanto, previene la fibrinólisis.

Vía de administración: oral e intravenosa.

Indicaciones: el ácido tranexámico se utiliza para la hemorragia digestiva y en situaciones en las que exista hemorragia o riesgo de hemorragia, por ejemplo, en la hemofilia, menorragia y extracción dental.

Contraindicaciones: enfermedad tromboembólica.

Efectos adversos: náuseas y vómitos, diarrea. Los episodios tromboembólicos son poco frecuentes.

Aprotinina

Mecanismo de acción: la aprotinina inhibe las enzimas proteolíticas plasmínicas y calicreína, inhibiendo, por lo tanto, la fibrinólisis.

Vía de administración: intravenosa.

Indicaciones: la aprotinina se utiliza cuando hay riesgo de pérdida de sangre después de una cirugía cardíaca abierta y para tratar la hiperplasminemia.

Efectos adversos: alergia y tromboflebitis localizada.

Etamsilato

Mecanismo de acción: el etamsilato corrige la adhesividad plaquetaria anómala.

Vía de administración: oral e intravenosa.

Indicaciones: el etamsilato se utiliza para reducir la hemorragia capilar y la hemorragia periventricular en los recién nacidos prematuros.

Contraindicaciones: porfiria.

Efectos adversos: náuseas, cefalea y erupciones cutáneas.

REPOSICIÓN DE SANGRE Y DE LÍQUIDOS

Anemia

La anemia es un problema frecuente en todo el mundo. En los jóvenes, habitualmente se debe a carencias nutricionales (vitamina B_{12} , folato y hierro); en las mujeres fértiles, la hemorragia menstrual es responsable en la mayoría de los casos; y en el anciano, las causas más frecuentes son el cáncer y la insuficiencia renal.

Hierro

El sulfato ferroso, el fumarato ferroso y el gluconato ferroso son los preparados de sales de hierro más utilizados.

Mecanismo de acción: el suplemento de hierro en la dieta aumenta la concentración de hierro en suero y en los depósitos del hígado y hueso. La concentración adecuada

de hierro es necesaria para la eritropoyesis normal, así como para muchas proteínas que contienen hierro.

Vía de administración: oral. Existen preparados parenterales de hierro, pero se utilizan en raras ocasiones.

Indicaciones: anemia ferropénica.

Contraindicaciones: se recomienda cautela en el embarazo.

Efectos adversos: irritación gastrointestinal, náuseas, dolor epigástrico, alteración del hábito intestinal.

Notas terapéuticas: la sobredosis o una sobrecarga crónica de hierro pueden ser nocivas y causar hemocromatosis. El fármaco quelante del hierro desferrioxamina puede administrarse por vía parenteral, lo que permite la excreción del hierro a través de la orina.

Vitamina B₁₂

La hidroxibalamina y la cianocobalamina son dos formas de vitamina B₁₂.

Mecanismo de acción: la vitamina B₁₂ es necesaria para la síntesis de ADN y para una eritropoyesis eficaz.

Vía de administración: intramuscular y oral.

Indicaciones: anemia perniciosa y otras anemias megaloblásticas macrocíticas.

Contraindicaciones: ninguna.

Efectos adversos: prurito, fiebre, escalofríos, rubefacción y náuseas.

Notas terapéuticas: al inicio del tratamiento es necesario administrar inyecciones semanales, pero una vez normalizada la B₁₂ sérica, se deben administrar a intervalos trimestrales.

Folato

El ácido fólico es la forma en que se administra el folato.

Mecanismo de acción: el folato es necesario para la síntesis de ADN y la eritropoyesis eficaz.

Vía de administración: oral.

Indicaciones: anemia megaloblástica macrocítica y prevención de defectos del tubo neural en el embarazo.

Contraindicaciones: ninguna.

Efectos adversos: ninguno.

Notas terapéuticas: desde la introducción de los suplementos de folato para mujeres gestantes, la tasa de defectos del tubo neural en recién nacidos ha descendido drásticamente.

Eritropoyetina

La epoetina es una eritropoyetina recombinante. La eritropoyetina se sintetiza en el riñón en respuesta a la disminución de la presión de oxígeno en la sangre que lo atraviesa.

Mecanismo de acción: la eritropoyetina actúa en la médula ósea, estimulando la división de las células progenitoras para producir células sanguíneas de la serie roja.

Vía de administración: parenteral.

Indicaciones: anemia asociada a la insuficiencia renal crónica, anemia después de la quimioterapia oncológica y antes de la donación de sangre autóloga.

Contraindicaciones: hipertensión no controlada.

Efectos adversos: aumento dependiente de la dosis de la presión arterial y del recuento de plaquetas; síntomas gripales.

Notas terapéuticas: es frecuente encontrar noticias de la eritropoyetina en la prensa, ya que el aumento de la concentración de hemoglobina parece mejorar el rendimiento de los deportistas y convierte a este fármaco en una sustancia dopante potencial.

Trastornos mieloproliferativos

El tratamiento farmacológico de los trastornos mieloproliferativos queda fuera del ámbito de este libro, aunque se basa en fármacos citotóxicos. La información sobre esos fármacos puede encontrarse en libros de texto de hematología o medicina general.

Reposición de líquidos

Lo ideal es lograr la reposición de líquidos por vía oral, lo que no siempre es posible. La administración de líquidos por vía intravenosa es habitual en el medio hospitalario.

- Los líquidos por vía intravenosa (sueros) se administran por muchas razones. En un traumatismo se utilizan para reponer la pérdida de sangre; en la septicemia se utilizan para elevar la presión arterial y la perfusión de los tejidos; en el paciente inconsciente se usan para reponer el agua y los electrolitos perdidos en la orina y a través de las pérdidas insensibles.
- Hay muchos tipos de líquido utilizados por vía intravenosa. Los sueros que se utilizan con mayor frecuencia son sangre, cristaloides (cloruro de sodio y solución glucosada) y coloides (dextranos y gelatina). Se pueden añadir diversos suplementos.
- El arte de la reposición de líquidos y de la fluidoterapia se puede consultar en libros de anestesiología o medicina general. Los nombres y composiciones de los diversos sueros utilizados por vía intravenosa pueden consultarse en la BNF.

Objetivos

Deberías ser capaz de:

- Describir las características de las enfermedades más importantes del aparato respiratorio y su tratamiento farmacológico
- Conocer las categorías principales de fármacos, su mecanismo de acción, cuándo se utilizan y cuándo no deben utilizarse, así como sus efectos adversos.

CONCEPTOS BÁSICOS

La respiración es el proceso de intercambio de oxígeno y dióxido de carbono entre un organismo y su medio externo. En este proceso participan, sobre todo, los pulmones, que poseen la mayor superficie corporal en contacto con el medio externo. El aparato respiratorio (fig. 3.1) cuenta con

varios mecanismos de defensa, que se pueden clasificar como físicos (como la tos o el efecto ascendente de la eliminación mucociliar, para eliminar agentes extraños) e inmunitarios (como enzimas, macrófagos pulmonares y tejido linfoide, para «desactivar» los agentes extraños). Estos mecanismos de defensa pueden ponerse en marcha de manera inapropiada o pueden ser insuficientes para luchar contra los agentes desencadenantes y, debido a ello, producirse una enfermedad.

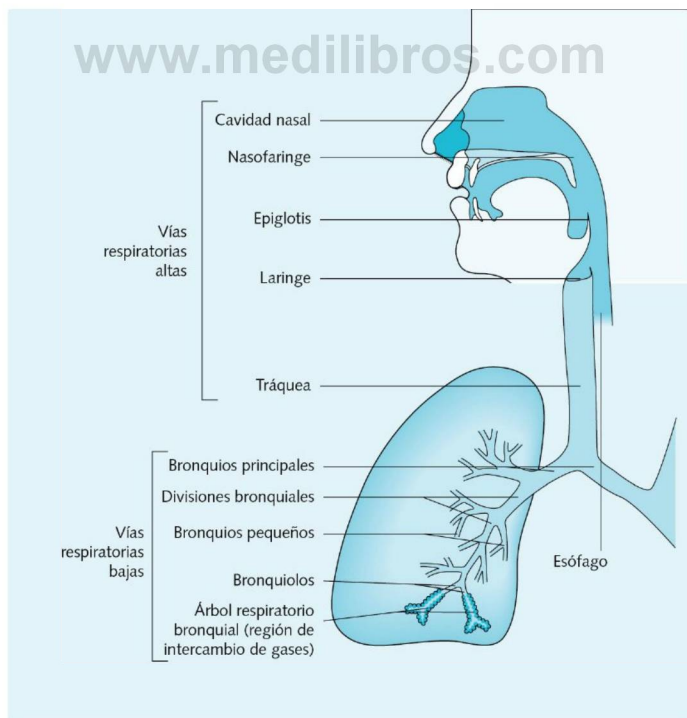


Fig. 3.1 Esquema que representa las vías respiratorias. (Tomado de McGowan et al., *Respiratory System*, 2nd edition. Mosby, London, 2003.)

ENFERMEDADES OBSTRUCTIVAS DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS

Asma

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

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

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

- Reacciones inmunitarias (hipersensibilidad de tipo 1) y liberación de mediadores de la inflamación: las reacciones cruzadas de la IgE con los alérgenos provocan la desgranulación de los mastocitos, que liberan histamina y factores quimiotácticos de eosinófilos y neutrófilos. Los eosinófilos, neutrófilos y otras células inflamatorias liberan mediadores de la inflamación que provocan una reacción inflamatoria en los bronquios, daño tisular y aumento de la hiperrespuesta bronquial. Los mediadores de la inflamación bronquial son los siguientes: leucotrienos, prostaglandinas, tromboxano, factor activador de las plaquetas y proteína básica mayor de los eosinófilos.
- Desequilibrio en el tono del músculo liso de las vías respiratorias, que afecta a nervios parasimpáticos (vago), a nervios no adrenérgicos no colinérgicos (NANC) y a la noradrenalina circulante, que actúa en circunstancias normales para controlar el diámetro de las vías respiratorias.
- Anomalías en el flujo de calcio a través de las membranas celulares, aumentando la contracción del músculo liso y la desgranulación de los mastocitos.
- Roturas en las uniones herméticas entre las células del epitelio bronquial, permitiendo la entrada de los alérgenos.

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

Respuesta de fase inmediata

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

Respuesta de fase tardía

Varias horas más tarde, se produce la respuesta de fase tardía, que consiste en broncoespasmo, vasodilatación, edema y secreción de moco causada por los mediadores de la inflamación liberados por los eosinófilos, las plaquetas y otras células, así como liberación de neuropéptidos por un mecanismo reflejo de los axones. Para prevenir o tratar esta fase, se utilizan los fármacos antiinflamatorios (v. fig. 3.2).

COMUNICACIÓN

Los niños con asma que son muy pequeños pueden tener dificultades para utilizar los inhaladores o nebulizadores, y, por lo tanto, es más eficaz administrarles teofilina, ya que puede administrarse en forma de comprimidos. Zara es una niña de 4 años que recibe teofilina por este motivo. Acude con su madre al servicio de urgencias con dolor, dificultad respiratoria y pirexia (fiebre alta). Se le diagnostica una infección. ¿Debería recibir eritromizina, como cualquier otro paciente? ¡No! Las concentraciones plasmáticas de teofilina podrían aumentar, porque las enzimas involucradas en su degradación metabolizan también la eritromizina. La teofilina tiene un intervalo terapéutico muy estrecho y, por lo tanto, pequeños incrementos por encima de la dosis terapéutica podrían ser tóxicos, incluso mortales.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

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

Los pacientes con EPOC presentan tos con expectoración, sibilancias y dificultad respiratoria (disnea). Pueden producirse reagudizaciones infecciosas, con esputo purulento.

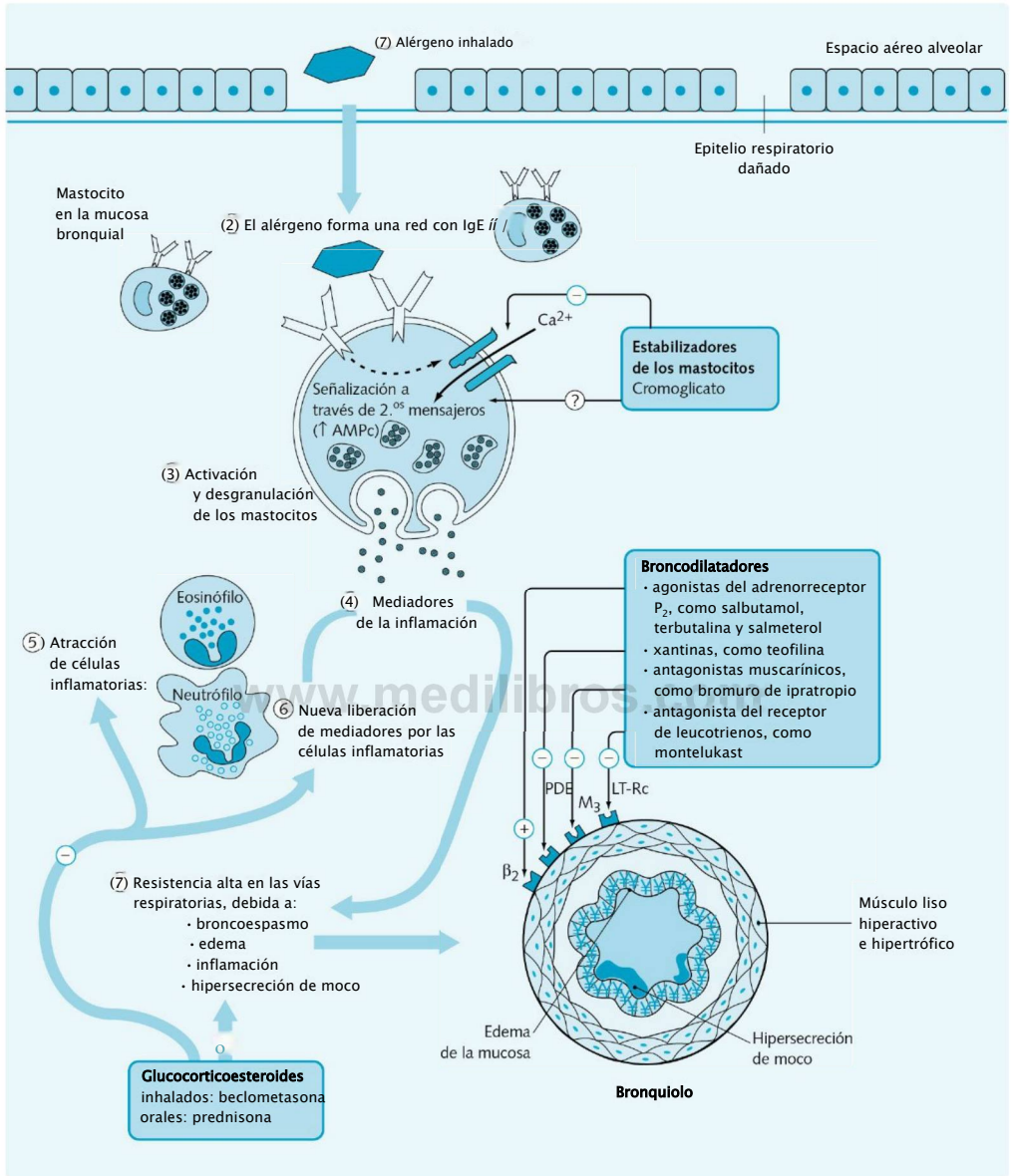


Fig. 3.2 Patogenia y acción de los fármacos en el asma. Los alérgenos interactúan con la mucosa respiratoria (1) y desencadenan la respuesta de los mastocitos mediada por IgE (2). La activación de los mastocitos provoca su desgranulación (3) y la liberación de varios mediadores proinflamatorios (4),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

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

COMUNICACIÓN

La Sra. Connors es una mujer de 62 años de edad que ha fumado aproximadamente 15 cigarrillos al día durante los últimos 40 años. Acude con dificultad respiratoria y antecedentes de tos con expectoración en los últimos 3 meses. Después de la exploración, se establece el diagnóstico de EPOC, que concuerda con su cuadro de presentación. Recibe Combivent®, una mezcla de salbutamol (un (3-agonista) y bromuro de ipratropio (un anticolinérgico), para relajar las vías respiratorias y aumentar el flujo de aire. En este caso, no se administró un corticoesteroide (como propionato de fluticasona), porque su dolencia es leve en estos momentos y se estabiliza al administrar Combivent®. En el futuro, cuando la enfermedad evolucione, se podrá añadir un corticoesteroide, e incluso tal vez tenga que recibir oxigenoterapia a largo plazo. Se aconseja a la paciente que se vacune cada temporada contra la gripe y la neumonía para prevenir la reagudización de su EPOC.

Tratamiento de la enfermedad obstructiva de las vías respiratorias

Los fármacos antiasmáticos comprenden fármacos broncodilatadores sintomáticos (que son más eficaces en la respuesta de fase inmediata), así como fármacos preventivos o antiinflamatorios, que previenen o resuelven la respuesta de fase tardía. El tratamiento escalonado del asma se resume en la figura 3.3, mientras que el tratamiento dependiente del estadio de la EPOC se muestra en la figura 3.4. La mayoría de los pacientes con EPOC obtiene cierto alivio sintomático con el uso de broncodilatadores y antiinflamatorios, en un régimen parecido al utilizado en el asma, si bien la respuesta de sus vías respiratorias a esos fármacos es mucho menos marcada y no ofrece beneficios demostrados sobre la esperanza de vida. La oxigenoterapia a largo plazo prolonga la supervivencia en pacientes con EPOC, si bien debe aplicarse con precaución en pacientes con retención de dióxido de carbono, porque reducirá el estímulo respiratorio hipóxico.

Broncodilatadores

Agonistas del receptor β₂-adrenérgico

Ejemplos de agonistas del receptor β₂-adrenérgico son los siguientes: salbutamol (de acción corta) y salmeterol (de acción prolongada).

Mecanismo de acción: el músculo liso de las vías respiratorias no tiene innervación simpática, pero contiene receptores β₂-adrenérgicos que responden a la adrenalina circulante. La estimulación de los receptores β₂-adrenérgicos aumenta las concentraciones intracelulares de AMPc y provoca la relajación consecuente del músculo liso, con broncodilatación.

Fig. 3.3 Tratamiento del asma en adultos y niños mayores de 5 años. El tratamiento debe comenzar en el escalón 1 y luego ir avanzando hasta lograr el control de los síntomas. Después, es posible descender aun escalón anterior.

Escalón 1	Agonista P ₂ de acción corta inhalado a demanda
Escalón 2	Agonista P ₂ de acción corta inhalado a demanda <i>Más</i> Dosis estándar continuada de corticoesteroides inhalados O tratamiento continuo con cromoglicato o nedocromil
Escalón 3	Agonista P ₂ de acción corta inhalado a demanda <i>Más</i> Un corticoesteroide inhalado de forma continua en dosis altas O un corticoesteroide inhalado de forma continua en dosis estándar <i>más</i> un agonista P ₂ inhalado de acción prolongada
Escalón 4	Agonista O ₂ de acción corta inhalado a demanda <i>Con</i> Dosis alta continuada de corticoesteroides inhalados <i>Más ensayo terapéutico secuencial de uno o más de los siguientes:</i> Agonistas P ₂ de acción prolongada inhalados Teofilina oral de liberación modificada Ipratropio inhalado o, en adultos, oxitropio Agonista β ₂ oral de liberación modificada Dosis altas de broncodilatadores inhalados Cromoglicato o nedocromil
Escalón 5	Agonista P ₂ de acción corta inhalado a demanda <i>Con</i> Un corticoesteroide inhalado de forma continua en dosis altas Y uno o más broncodilatadores de acción prolongada <i>Más</i> Comprimidos de prednisona de forma permanente
Reducción	Si se logra el control de la enfermedad, es posible hacer una reducción gradual

Adaptado del British National Formulary, 41, marzo de 2001.

- Los agonistas del receptor (β₂-adrenérgico también ayudan a prevenir la activación de los mastocitos, como un efecto menor.
- Los agonistas selectivos del receptor β₂-adrenérgico modernos son broncodilatadores potentes y tienen muy pocas propiedades estimulantes (β₁, es decir, no afectan al corazón).

Vía de administración: inhalatoria.

La administración oral se reserva para niños y personas que no pueden utilizar inhaladores; y la vía intravenosa, para el tratamiento del estado asmático.

Indicaciones: los agonistas del receptor β₂-adrenérgico se utilizan para aliviar el broncoespasmo. Pueden utilizarse solos en el asma ocasional leve, pero más habitualmente se utilizan combinados con otros fármacos, como, por ejemplo, corticoesteroides.

Fig. 3.4 Tratamiento de la EPOC dependiente del estadio.

Estadio	0 (con riesgo)	I (leve)	II (moderado)	III (grave)	IV (muy grave)
Características	Espirometría normal, exposición a factores de riesgo, síntomas crónicos (tos, expectoración)	FEV ₁ /FVC < 0,7 FEV ₁ > 80% del valor teórico ± síntomas crónicos	FEV ₁ /FVC < 0,7 50% < FEV ₁ < 80% del valor teórico ± síntomas crónicos	FEV ₁ /FVC < 0,7 30% < FEV ₁ ≤ 50% del valor teórico ± síntomas crónicos	FEV ₁ /FVC < 0,7 FEV ₁ < 30% o FEV ₁ < 50% + insuficiencia respiratoria crónica
Tratamiento	Evitar los factores de riesgo, vacunación antigripal				
	Añadir broncodilatador de acción corta a demanda				
	Añadir tratamiento continuo con uno o más broncodilatadores de acción prolongada Añadir rehabilitación				
	Añadir glucocorticoides inhalados si se repiten las reagudizaciones				
	Añadir oxigenoterapia a largo plazo en caso de insuficiencia respiratoria crónica				

FEV₁, volumen espiratorio forzado en 1 s; FVC, capacidad vital forzada.

Adaptado de GOLD Executive Summary (actualización de 2005).

Contraindicaciones: se recomienda precaución en el hipertiroidismo, en la enfermedad cardiovascular o en arritmias.

Efectos adversos: temblor fino, taquicardia o hipotensión después de dosis altas.

Notas terapéuticas: los agonistas del receptor p₂-adrenérgico tratan los síntomas del asma, pero no la patología subyacente. El salmeterol es un fármaco de acción prolongada que puede administrarse dos veces al día. No es adecuado para el alivio de una crisis aguda.

Anticolinérgicos

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

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

Los antagonistas muscarínicos actúan bloqueando los receptores muscarínicos, especialmente los del subtipo M₁, que responde a este tono broncoconstrictor parasimpático.

Vía de administración: inhalatoria.

Indicaciones: los anticolinérgicos se utilizan como adyuvantes de los agonistas del receptor p₂-adrenérgico en el tratamiento del asma.

Contraindicaciones: glaucoma, hipertrofia prostática y embarazo.

Efectos adversos: pueden producir sequedad de boca.

© Los efectos anticolinérgicos sistémicos son poco frecuentes.

Notas terapéuticas: los anticolinérgicos tienen un efecto sinérgico cuando se administran con agonistas del P₂-adrenorreceptor en el asma.

Xantinas

La teofilina es un ejemplo de xantina.

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

Vía de administración: oral.

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

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

Contraindicaciones: enfermedades cardíacas, hipertensión, insuficiencia hepática.

Efectos adversos: náuseas, vómitos, temblor, insomnio y taquicardia.

Notas terapéuticas: las xantinas orales se presentan en formulaciones de liberación sostenida. A menudo provocan efectos adversos y tienen un margen terapéutico estrecho, pero son útiles como fármacos orales en la prevención de las crisis durante hasta 12 h. Los niños con asma que son muy pequeños tienen dificultades para utilizar los inhaladores o nebulizadores y, por lo tanto, es más eficaz administrarles teofilina, ya que puede usarse en comprimidos. La teofilina tiene un margen terapéutico muy estrecho, por lo

que pequeños incrementos por encima de su dosis terapéutica pueden ser tóxicos, e incluso mortales.

Antagonistas del receptor de los leucotrienos

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

Mecanismo de acción: los antagonistas del receptor de los leucotrienos actúan en el receptor de leucotrienos en el músculo bronquiolar, antagonizando los leucotrienos endógenos y produciendo broncodilatación.

Los leucotrienos son parcialmente responsables del estrechamiento de las vías respiratorias que se observa, en ocasiones, con el uso de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE; v. capítulo 9) en personas asmáticas. Los AINE inhiben la ciclooxigenasa y reconducen la degradación del ácido araquidónico a través de la vía de la lipooxigenasa, liberando leucotrienos, entre otros mediadores.

Vía de administración: oral.

Indicaciones: profilaxis del asma.

Contraindicaciones: ancianos, embarazo, síndrome de Churg-Strauss.

Efectos adversos: trastornos digestivos, sequedad de boca y cefalea.

Notas terapéuticas: los antagonistas del receptor de los leucotrienos aún no se utilizan mucho, si bien cada vez es más aceptado su potencial como componente de un tratamiento combinado del asma.

APUNTES Y SUGERENCIAS

En una urgencia asmática, cuando pienses en los fármacos que debes utilizar, no te olvides del oxígeno.

Fármacos profilácticos y antiinflamatorios

Estabilizadores de los mastocitos

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

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

Vía de administración: inhalatoria.

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

Efectos adversos: tos, broncoespasmo transitorio e irritación de garganta.

Notas terapéuticas: los estabilizadores de los mastocitos tienen una acción profiláctica. Deben tomarse con regularidad durante varias semanas antes de notar sus efectos favorables. Por lo tanto, estos fármacos no se utilizan en un ataque agudo de asma.

Glucocorticoides

Los glucocorticoides antiinflamatorios son los siguientes: beclometasona, fluticasona, budesonida y prednisona.

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

- Reducción del edema de mucosa y la producción de moco
- Disminución de la producción local de prostaglandinas y leucotrienos, con menor activación de las células relacionadas con la inflamación
- Incremento de los receptores adrenérgicos
- Descenso a largo plazo de la producción de citocinas en los linfocitos T y reducción del infiltrado de eosinófilos y mastocitos en la mucosa bronquial.

Para conocer los episodios intracelulares implicados en la acción de los corticoesteroides, consulta el capítulo 6.

Vía de administración: los corticoesteroides se administran normalmente mediante un inhalador dosificador. La administración por vía oral o intravenosa se reserva para el asma grave y el estado asmático.

Indicaciones: los corticoesteroides se utilizan en pacientes con algo más que síntomas mínimos, a menudo en combinación con P₂-agonistas o fármacos antialérgicos (v. fig. 3.3).

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

Efectos adversos: disfonía, candidiasis oral y distribución sistémica en dosis altas. Si se administran por vía oral, pueden presentarse efectos cushingoides (v. capítulo 6).

Notas terapéuticas: el tratamiento inicial del asma grave o refractaria puede requerir corticoesteroides orales. Si es posible, se logrará el mantenimiento con corticoesteroides inhalados a través de un dispositivo dosificador, para reducir los efectos secundarios. Los corticoesteroides inhalados son normalmente eficaces en un plazo de 3-7 días, pero deben tomarse con regularidad.

Uso de inhaladores, nebulizadores y oxígeno

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

Inhaladores

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

Los dispositivos espaciadores, utilizados junto con los inhaladores, mejoran la administración del fármaco y son

fáciles de usar. Los espaciadores son particularmente útiles en los niños.

Nebulizadores

Los nebulizadores convierten un fármaco en solución en un aerosol para que pueda ser inhalado. Son más eficientes que los inhaladores y se utilizan para administrar dosis más altas del fármaco. Son útiles en el estado asmático y para el tratamiento hospitalario del asma grave.

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

Oxígeno

El oxígeno con caudal alto se debería administrar a cualquier paciente que presente dificultad respiratoria, a menos que tenga una EPOC y necesite «estímulo hipóxico», en cuyo caso el oxígeno puede administrarse, pero en una concentración menor.

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

Rinitis alérgica

«Rinitis» significa respuesta inflamatoria de la membrana que recubre la nariz. «Rinitis alérgica» significa que esa respuesta inflamatoria se debe a los alérgenos específicos que provocan una reacción de hipersensibilidad de tipo I. En función de los síntomas, se puede clasificar, a su vez, en estacional o crónica (durante todo el año). La inflamación puede provocar tumefacción, bloqueo del flujo respiratorio y sobreactividad de las glándulas mucosas, provocando una producción excesiva de moco. La rinitis alérgica se trata con antihistamínicos o espráis de esteroides de acción local (v. capítulo 10). Los descongestivos son útiles en ocasiones.

Descongestivos

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

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

Efedrina

Este fármaco es el descongestivo más utilizado.

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

Vía de administración: tópica u oral.

Indicaciones: congestión nasal.

Contraindicaciones: se recomienda precaución en los niños.

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

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

ESTIMULANTES RESPIRATORIOS Y SURFACTANTES PULMONARES

Estimulantes respiratorios

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

Doxapram

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

Vía de administración: intravenosa.

Indicaciones: insuficiencia respiratoria aguda.

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

Surfactantes pulmonares

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

ANTITUSIVOS Y MUCOLÍTICOS

Antitusivos

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

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

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

Fármacos que reducen la activación de los receptores

Vapor de mentol y anestésicos locales tópicos

La benzocaína es un ejemplo de anestésico local tópico.

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

Vía de administración: tópica, en forma de aerosol, pastillas o vapor.

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

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

Opioides

Los opioides (v. capítulo 9) reducen la sensibilidad del «centro de la tos». Ejemplos de esos fármacos son los siguientes: codeína y folcodina.

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

Vía de administración: oral.

Indicaciones: los opioides se utilizan para la tos no deseada.

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

Mucolíticos

Los mucolíticos son fármacos que reducen la viscosidad de las secreciones bronquiales. En ocasiones se utilizan cuando es necesario eliminar secreciones bronquiales excesivas.

Carbocisteína e hidrocloreto de mecisteína

Estos fármacos actúan como mucolíticos.

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

Vía de administración: oral.

Indicaciones: la carbocisteína y el hidrocloreto de mecisteína pueden resultar útiles en algunas enfermedades obstructivas crónicas de las vías respiratorias, aunque no hay pruebas sobre su eficacia.

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

Sistema nervioso periférico f 4



Objetivos

Deberías ser capaz de:

- Comprender el sistema nervioso periférico y la acción de los neurotransmisores
- Conocer las diferentes clases de fármacos que se utilizan en los trastornos del sistema nervioso periférico y cómo sus mecanismos de acción dan lugar a efectos beneficiosos y a efectos adversos.

CONDUCCIÓN NERVIOSA

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

El potencial de sodio en equilibrio (Eq Na^+) es de +60 mV, y el de potasio (Eq K^+) es de -90 mV. Como un nervio en reposo tiene entre 50 y 75 veces más canales de potasio abiertos que de sodio, el potencial de membrana en reposo es de -70 mV.

En la figura 4.1 se muestran las concentraciones de sodio y potasio en el interior y el exterior de un nervio en reposo. La bomba de Na^+/K^+ (Na^+/K^+ ATPasa) es una bomba dependiente de energía que funciona para mantener el gradiente de concentración de esos dos iones a través de la membrana. Por cada dos iones de potasio que entran en la célula, se bombean tres iones de sodio hacia el exterior, por lo que se conserva la excitabilidad de la célula. En las figuras 4.2 y 4.3 se resumen los acontecimientos que se producen durante un potencial de acción nervioso, es decir:

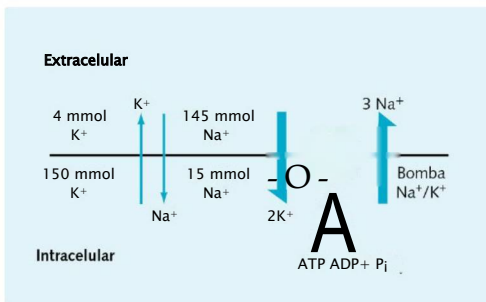


Fig. 4.1 Concentraciones intracelulares y extracelulares de sodio y potasio. La bomba Na^+/K^+ mantiene estos gradientes de concentración a través de la membrana celular.

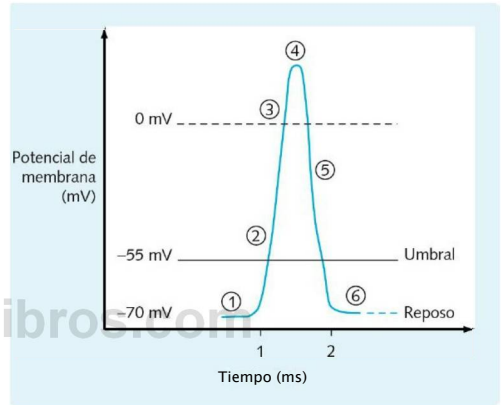


Fig. 4.2 Potencial de acción nervioso. Para la explicación de los puntos 1-6, consulta la figura 4.3.

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

En la figura 4.4 se muestran los canales de sodio activados por voltaje en sus estados inactivado, activado y en reposo. Dentro del canal existen dos tipos de compuertas, las puertas m y las puertas h. Ambas se abren o cierran de acuerdo con el estado del canal.

Fig. 4.3 Estado de los canales de sodio y potasio y del potencial de membrana en diferentes fases del potencial de acción nervioso.

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

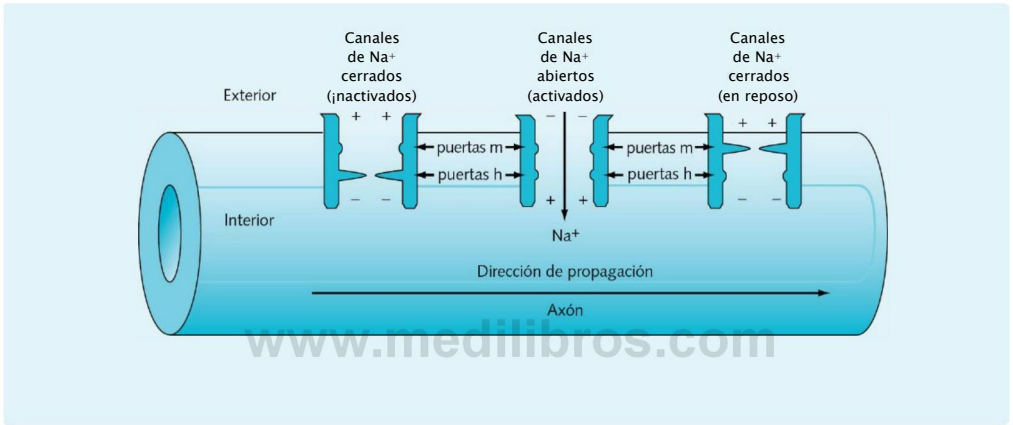


Fig. 4.4 Canales de sodio activados por voltaje en sus estados inactivado, activado y en reposo. Las puertas m y h se abren o cierran en función del estado del canal.

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

Tamaño de las fibras nerviosas

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

SISTEMA NERVIOSO SOMÁTICO

Canal de sodio

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

Los anestésicos locales, al unirse a la región sexta transmembrana del cuarto dominio, bloquean el canal de sodio y, por lo tanto, la conducción nerviosa.

Unión neuromuscular

Fisiología de la transducción (transmisión neuromuscular)

El músculo esquelético (voluntario) está inervado por neuronas motoras, cuyos axones pueden propagar los potenciales de acción a velocidades altas. El área del músculo que se encuentra junto al axón terminal se conoce como placa motora, y la sinapsis química entre los dos se conoce como unión neuromuscular (UNM).

El axón terminal posee vesículas unidas a la membrana que contienen el neurotransmisor acetilcolina (ACh). La despolarización del terminal presináptico del nervio por un potencial de acción (generado por la entrada de sodio) provoca la apertura de los canales del calcio sensibles al voltaje y permite la entrada de iones de calcio en el terminal. Normalmente, la concentración de iones de calcio dentro de los nervios es muy baja, mucho menor en relación con la concentración externa. Esta entrada de calcio da lugar a la liberación de ACh mediante exocitosis desde las vesículas. La ACh atraviesa el espacio hasta la membrana muscular, donde se une al receptor nicotínico de acetilcolina (nicAChR) o es inactivada por la acetilcolinesterasa (fig. 4.5). Después, se producen varios fenómenos:

- Durante la fijación, la ACh se une al nicAChR, que es un canal iónico que permite la entrada de cationes en el músculo (principalmente, sodio, pero también potasio en menor grado).

- Durante el cambio de conformación se abre el poro del canal iónico durante 1 ms, durante el cual entran en la célula aproximadamente 20.000 iones de sodio. La despolarización resultante, llamada potencial de la placa motora (PPM), despolariza la fibra muscular adyacente.
- Si la respuesta celular es suficientemente importante, se genera un potencial de acción en el resto de la fibra muscular (por la entrada de sodio), dando lugar a la apertura de canales de calcio activados por voltaje, aunque en esta ocasión es la entrada de calcio la que media en la contracción.
- La ACh se inactiva con rapidez por una enzima llamada acetilcolinesterasa (AChE), que hidroliza la ACh en los metabolitos inactivos colina y ácido acético.
- En la síntesis de ACh, la colina generada es captada por las terminaciones nerviosas, donde otra enzima, la colina acetiltransferasa (ChAT), la convierte de nuevo en ACh, que puede ser reutilizada.

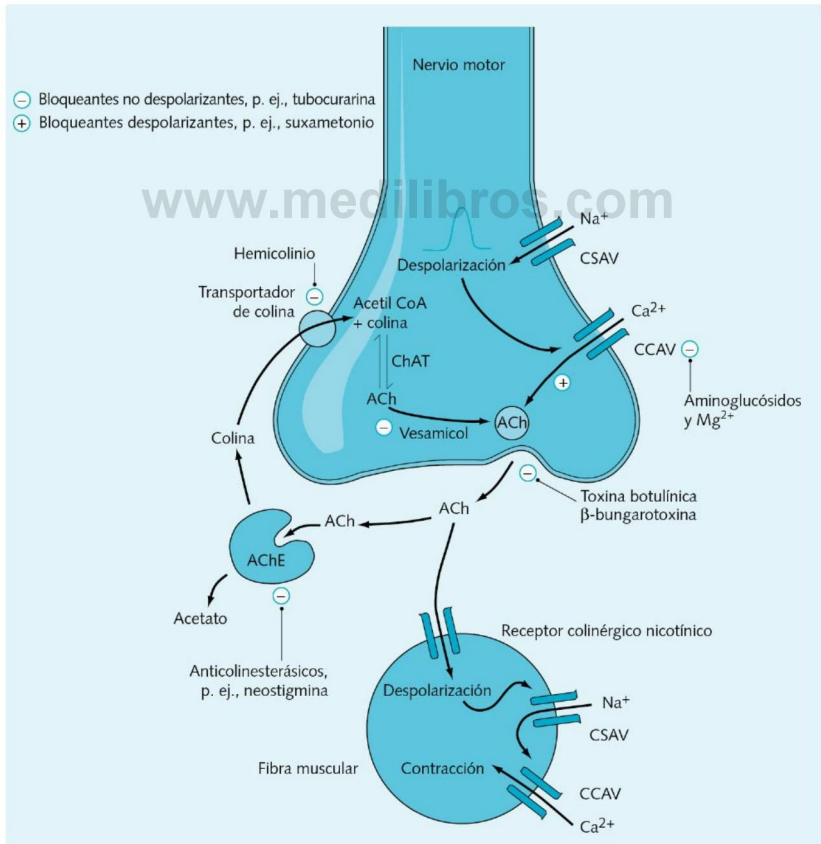


Fig. 4.5 Fisiología de la transducción del impulso en la unión neuromuscular (UNM), que muestra el lugar de acción de los fármacos utilizados. (AChE, acetilcolinesterasa; CCAV, canales de calcio activados por voltaje; ChAT, colina acetiltransferasa; CSAV, canales de sodio activados por voltaje; vesamicol, fármaco experimental.)

APUNTES Y SUGERENCIAS

La unión neuromuscular es un lugar muy importante para las acciones terapéuticas. El impulso eléctrico procedente de la neurona se convierte en una señal química que media en el efecto, que, en su mayor parte, consiste en la contracción muscular.

Receptor nicotínico de acetilcolina

El nicAChR está compuesto por cinco subunidades (dos *a*, una *p*, una *y* y una *8*) que atraviesan la membrana y rodean un poro central. Todas ellas muestran una alta homología de secuencias. El lugar de unión de la ACh se encuentra en las subunidades *a*, es decir, la ACh debe unirse a ambas subunidades *a* para que el canal se abra.

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

Dianas del tratamiento farmacológico

En la UNM hay tres dianas principales para los fármacos clínicamente útiles (fig. 4.6):

- La liberación presináptica
- El receptor nicotínico de acetilcolina
- La acetilcolinesterasa.

Fármacos que actúan sobre la unión neuromuscular

Fármacos presinápticos

Fármacos que inhiben la síntesis de ACh: el paso limitante de la velocidad en la síntesis de ACh es la captación de colina las terminaciones nerviosas.

El hemicolinio es un análogo de colina que bloquea competitivamente el transportador de colina y provoca la depleción de los depósitos de ACh. El inicio de acción de este fármaco es lento, debido al tiempo que tardan en vaciarse los depósitos. Esta característica, y la naturaleza dependiente de la frecuencia del bloqueo (la depleción de los depósitos está relacionada con la liberación de ACh),

hace que esta sustancia no sea útil en la práctica clínica. El bloqueo revierte administrando colina.

Fármacos que inhiben el almacenamiento de ACh en las vesículas: el vesamicol inhibe el transporte activo de ACh en las vesículas de almacenamiento y da lugar al bloqueo neuromuscular.

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

La toxina botulínica es una neurotoxina producida por el bacilo anaerobio *Clostridium botulinum*. La toxina es muy potente, y se cree que inhibe la liberación de ACh al inactivar la actina, que es necesaria para la exocitosis. En el botulismo, una intoxicación alimentaria grave causada por esta toxina, las víctimas sufren parálisis progresiva parasimpática y motora. En ocasiones, la toxina botulínica tipo A se utiliza en la clínica para el tratamiento de trastornos que cursan con una contracción muscular excesiva (disonías), como el estrabismo, la espasticidad y algunos temblores. Sin embargo, su uso más frecuente es en estética, para disminuir la aparición de arrugas.

La p-bungarotoxina contenida en el veneno de una serpiente actúa de forma parecida a la toxina botulínica.

Fármacos postsinápticos

Bloqueantes no despolarizantes: actúan como antagonistas competitivos, al unirse al nicAChR, pero sin activarlo, con lo que producen una parálisis motora. Los detalles de los bloqueantes no despolarizantes más utilizados se exponen en la figura 4.7.

Para impedir la transmisión, debe bloquearse aproximadamente el 80-90% de los receptores, ya que la cantidad de ACh liberada por la despolarización de la terminación nerviosa normalmente es mucho mayor que la necesaria para generar un potencial de acción en el músculo. Todos estos fármacos son compuestos de amonio cuaternario y, por lo tanto, no atraviesan la barrera hematoencefálica ni la placenta. Se absorben mal por vía oral y deben administrarse mediante inyección intravenosa. Con algunos de estos fármacos se observa la llamada «fatiga tetánica» (es decir, imposibilidad para mantener la tensión muscular durante una estimulación nerviosa breve) debida al bloque

Fig. 4.6 Dianas de los fármacos clínicamente útiles en la unión neuromuscular.

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

AChE, acetilcolinesterasa; nicAChR, receptor colinérgico nicotínico.

Fig. 4.7 Bloqueantes no despolarizantes de los receptores postsinápticos de la unión neuromuscular.

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

de los autorreceptores presinápticos, que normalmente mantienen la liberación de ACh durante la estimulación repetida.

El bloqueo puede revertirse mediante fármacos anticolinesterásicos o fármacos despolarizantes. También el bloqueo está aumentado en pacientes con miastenia grave. El principal efecto secundario de estos fármacos es la hipotensión causada por el bloqueo de la transmisión ganglionar. La liberación de histamina de los mastocitos, que provoca broncoespasmo, puede ser un problema en algunos pacientes.

Bloqueantes despolarizantes (no competitivos): los bloqueantes despolarizantes activan inicialmente los receptores, causando su despolarización, pero, al hacerlo, bloquean su activación posterior.

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

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

El suxametonio es el único bloqueante despolarizante que se utiliza en la práctica clínica por su rapidez de inicio y por su corta duración de acción (aproximadamente 4 min). Debe administrarse mediante inyección intravenosa. Se hidroliza con rapidez mediante colinesterasas plasmáticas, aunque algunas personas que tienen una variante genética

de esta enzima pueden presentar un bloqueo neuromuscular, que puede durar horas.

Los bloqueantes despolarizantes no tienen efecto en pacientes con miastenia grave, ya que estos sujetos tienen un número menor de receptores en la placa motora. En este caso, se reduce la potencia bloqueante de los bloqueantes despolarizantes.

Los efectos secundarios de los bloqueantes despolarizantes son los siguientes:

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

Fármacos anticolinesterásicos

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

Entre los fármacos anticolinesterásicos de acción corta se encuentra el edrofonio. Se trata de un fármaco selectivo para la UNM que es clínicamente importante para el diagnóstico de la miastenia grave. Su duración de acción es de solo 2-10 min, ya que se une mediante fuerzas electrostáticas (no enlaces covalentes) al lugar activo de la enzima. Por lo tanto, no se utiliza en terapéutica, sino como prueba diagnóstica de la miastenia grave.

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

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

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

La fisostigmina muestra selectividad por la unión parasimpática posganglionar y se asocia a efectos centrales, como excitación inicial seguida por depresión y, posiblemente, depresión respiratoria e inconsciencia. Los efectos secundarios centrales cerebrales se pueden antagonizar con atropina. La fisostigmina se utiliza en forma de colirio oftálmico para contraer la pupila y el músculo ciliar en el tratamiento del glaucoma.

La mayoría de los fármacos anticolinesterásicos de acción prolongada o irreversible son compuestos organofosforados. Por ejemplo, los gases sarín y tabún se desarrollaron como gases nerviosos, y el paratión como insecticida, y también para uso clínico. Esos agentes tienen muchos efectos adversos, como bradicardia, hipotensión, problemas respiratorios, bloqueo neuromuscular despolarizante, efectos centrales y posible muerte por desmielinización de los nervios periféricos. El ecotiofato muestra selectividad por la unión posganglionar parasimpática y se utiliza para el tratamiento del glaucoma.

APUNTES Y SUGERENCIAS

En el tratamiento de la miastenia grave, la prednisolona facilita el control de los síntomas, normalmente junto con azatioprina para reducir la dosis de los esferoides.

COMUNICACIÓN

La Sra. Thumma, de 34 años de edad, acudió a su médico con cansancio y debilidad muscular de 3 meses de evolución. Le resultaba difícil ingerir alimentos, ya que se cansaba al masticar, y había perdido 2 kg. Por lo demás, era una mujer sana, no fumadora y bebedora ocasional de alcohol. Su marido había notado que su voz era más débil, en especial al final del día.

En la exploración, presentaba buen aspecto. La potencia de todos los grupos musculares era aparentemente normal, pero se debilitaba después de repetir la prueba. El tono, la coordinación, los reflejos y la sensibilidad eran normales. La paciente fue derivada al neurólogo, quien solicitó más pruebas. El resultado del estudio de los anticuerpos séricos

frente al receptor de acetilcolina fue positivo. Una TC del timo mostró una glándula aumentada de tamaño.

En consecuencia, se practicó una timectomía y el estudio histopatológico demostró una hiperplasia benigna. También se le administró el fármaco anticolinesterásico piridostigmina y se concertó una cita para una posterior revisión.

SISTEMA NERVIOSO AUTOÓNOMO

El sistema nervioso autónomo comprende los sistemas simpático y parasimpático, que, en general, tienen efectos opuestos en el organismo. Inerva todos los tejidos, excepto el músculo esquelético (fig. 4.8). Los axones del sistema nervioso autónomo salen como fibras preganglionares del cuerpo neuronal, situado en el sistema nervioso central (SNC). Hacen sinapsis en los ganglios correspondientes y los abandonan como fibras posganglionares, que llegan a las células efectoras.

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

Ganglios autónomos

En la figura 4.9 se resumen las diferencias entre los nicAChR ganglionares y los encontrados en el músculo esquelético en la UNM.

Fármacos estimulantes ganglionares

Agonistas nicotínicos

Hay algunos agonistas que actúan selectivamente en los nicAChR sin actuar sobre los receptores muscarínicos. El carbacol es el mejor ejemplo de un fármaco que muestra preferencia por el receptor nicotínico, pero su acción no es selectiva. La nicotina y la lobelina muestran preferencias por los receptores nicotínicos ganglionares (lo que significa que se necesitan concentraciones algo mayores cuando estimulan la UNM).

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

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

Fármacos bloqueantes ganglionares

Los ganglios autónomos se pueden bloquear presinápticamente, inhibiendo la síntesis, el almacenamiento en vesículas o la liberación de la ACh (v. pág. 64), o post-sinápticamente, bloqueando los receptores nicotínicos.

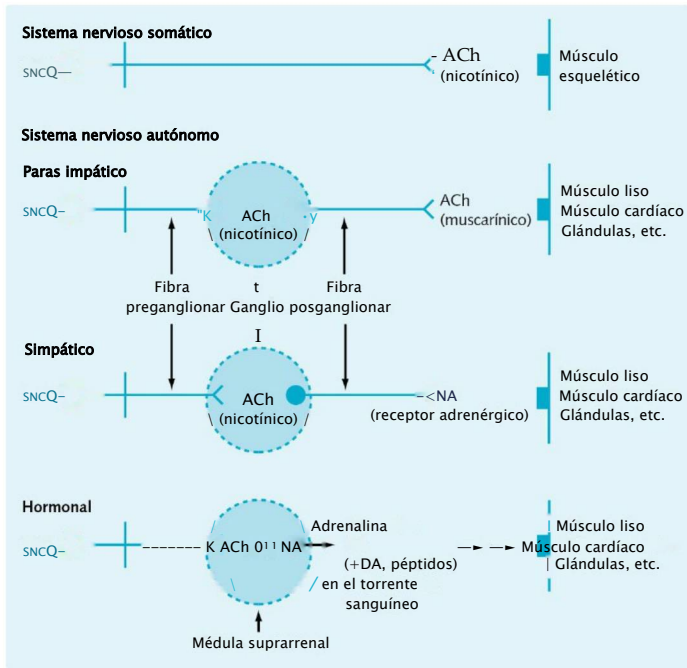


Fig. 4.8 Sistema nervioso somático y autónomo: organización y neurotransmisores. (*ACh*, acetilcolina; *DA*, dopamina; *NA*, noradrenalina; *SNC*, sistema nervioso central.)

Bloqueantes ganglionares no despolarizantes

Algunos de estos fármacos actúan únicamente como antagonistas competitivos, bloqueando los receptores sin despolarizar el ganglio. La mayoría bloquea el canal iónico, así como el receptor asociado, y produce su acción a través del primer mecanismo.

Los bloqueantes ganglionares tienen una amplia gama de efectos complejos, si bien los sistemas simpático

y parasimpático tienden a oponerse entre sí. Los efectos de los fármacos bloqueantes ganglionares son los siguientes:

- Vasodilatación arteriolar, que provoca una reducción importante de la presión arterial (por bloqueo de ganglios simpáticos).
- Hipotensión postural y postejercicio (pérdida de reflejos cardíacos).

	Músculo esquelético	Neuronas
Estructura	2a 13 17 o e 18	2a 33
Agonistas específicos	Suxametonio	DMPP
Antagonistas específicos	Galamina Tubocurarina a-bungarotoxina	Hexametonio Mecamilamina K-bungarotoxina
Fundón	Despolarización de la región de la placa terminal en la UNM	Despolarización neuronal en los ganglios y el SNC
DMPP, dimetilfenilpiperazina.		

- Ligera reducción del gasto cardíaco.
- Inhibición de las secreciones y motilidad digestivas, lo que provoca estreñimiento, retención urinaria, impotencia y problemas de eyaculación.

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

Sistema nervioso simpático

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

El principal neurotransmisor es la noradrenalina.

APUNTES Y SUGERENCIAS

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

Médula suprarrenal

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

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

Receptores adrenérgicos

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

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

Efectos mediados por receptores α -adrenérgicos

Receptores α_1

Los receptores α_1 se localizan a nivel postsináptico. Su activación causa la contracción del músculo liso (excepto para las estructuras no esfinterianas del tubo digestivo, donde su activación provoca relajación), glucogenólisis en el hígado y liberación de potasio desde el hígado y las glándulas salivales. La transducción se produce mediante proteínas G y mediante el aumento de los segundos mensajeros inositol (1,4,5) trifosfato (IP₃) y diacilglicerol (DAG).

Receptores α_2

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

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

COMUNICACIÓN

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

En la exploración, su frecuencia cardíaca es de 106 latidos por minuto y su presión arterial está elevada. Para tratar la hipertensión, se le prescribe propranolol, un β -bloqueante que hace aumentar su presión arterial en 30 mmHg y su frecuencia cardíaca hasta los 145 latidos por minuto, es decir, su situación empeora mucho. Es trasladada rápidamente al servicio de urgencias, donde el médico sospecha la existencia de un feocromocitoma.

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

Efectos mediados por receptores P-adrenérgicos

Receptores (β_1)

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

Receptores P_2

Los receptores p_2 se localizan postsinápticamente. Su activación causa la relajación del músculo liso, glucogenólisis hepática, inhibición de la liberación de histamina por los mastocitos y temblor de los músculos esqueléticos. La transducción tiene lugar mediante proteínas G y mediante el aumento del segundo mensajero AMPc.

Fármacos que actúan en el sistema simpático

En la figura 4.10 se resumen los fármacos que actúan en el sistema simpático.

Fármacos presinápticos

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

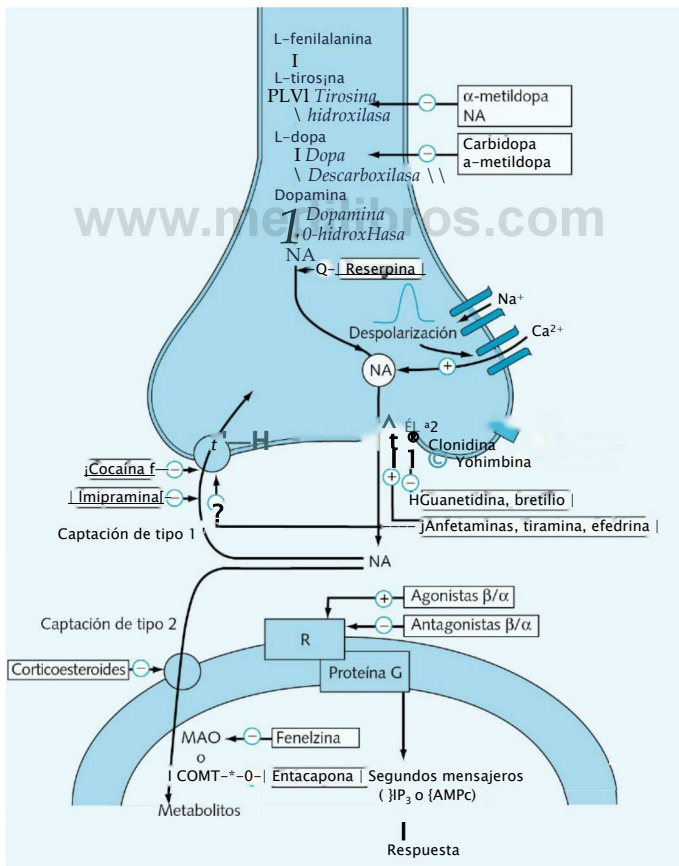


Fig. 4.10 Fármacos que afectan a la transmisión adrenérgica. (AMPc, adenosín monofosfato cíclico; COMT, catecol-O-metiltransferasa; IP_3 , inositol trifosfato; MAO, monoaminoxidasa; NA, noradrenalina; PLV, paso limitante de la velocidad.)

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

Fármacos que aumentan la síntesis de noradrenalina: con la administración de levodopa (L-dopa) se evita el PLV. Este fármaco se utiliza en la enfermedad de Parkinson. La noradrenalina se almacena en las vesículas formando un complejo con ATP y con una proteína llamada cromogranina A.

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

Fármacos que inhiben la degradación de la noradrenalina liberada de los depósitos: son los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) y los inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa (COMT). Estos fármacos impiden la desaparición de las catecolaminas liberadas, de manera que la noradrenalina que abandona las vesículas está protegida y, finalmente, llega a salir de la terminación nerviosa.

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

Fármacos que favorecen la liberación de noradrenalina: son los siguientes: las anfetaminas, la tiramina y la efedrina, que son fármacos simpaticomiméticos de acción indirecta. También utilizan el proceso de captación de tipo 1 y desplazan a la noradrenalina de las vesículas. Como también inhiben la MAO, la noradrenalina desplazada no se degrada y puede ejercer sus efectos simpáticos. Estos fármacos actúan, en parte, a través de un efecto agonista directo en los receptores adrenérgicos. La yohimbina es un antagonista del receptor α_2 y, por lo tanto, impide que la noradrenalina ejerza su efecto de retroalimentación negativo sobre su propia liberación.

Fármacos postsinápticos

Agonistas de los receptores adrenérgicos: se denominan «simpaticomiméticos». Estos fármacos activan los receptores postsinápticos, provocando la respuesta (fig. 4.11).

Antagonista de los receptores adrenérgicos: se denominan «simpaticolíticos». Estos fármacos bloquean los receptores postsinápticos (fig. 4.12).

Inactivación

Captación de tipo 1: se localiza en las terminaciones nerviosas y es el mecanismo principal de inactivación de la noradrenalina. Este proceso presenta una afinidad elevada para la captación de noradrenalina ($K = 0,3 \text{ mmol/l}$ en la rata), pero su velocidad de captación máxima es baja ($V_{\text{mfc}} = 1,2 \text{ nmol/g por min}$ en la rata). Su especificidad es noradrenalina > adrenalina > isoprenalina, y se bloquea en presencia de cocaína, anfetaminas y antidepresivos tricíclicos (p. ej., imipramina) que, por lo tanto, potencian las acciones de la noradrenalina.

Captación de tipo 2: este proceso se localiza fuera de las neuronas (p. ej., en el músculo liso, en el músculo cardíaco y en el endotelio) y es el mecanismo principal para retirar la adrenalina circulante del torrente sanguíneo. Presenta una afinidad baja para la captación de noradrenalina ($K = 250 \text{ mmol/l}$ en la rata), pero con una velocidad alta de captación máxima ($V_{\text{mái}} = 100 \text{ nmol/g por min}$ en la rata). Este proceso tiene una especificidad: adrenalina > noradrenalina > isoprenalina, y se bloquea en presencia de corticoesteroides.

APUNTES Y SUGERENCIAS

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

Metabolismo de las catecolaminas por la enzima monoaminoxidasa: la MAO se encuentra en la superficie de las mitocondrias, principalmente dentro de las terminaciones nerviosas adrenérgicas, pero también en otras células, como las del hígado e intestino. La MAO metaboliza las catecolaminas en sus aldehídos correspondientes. Comprende dos formas mayores: MAO_a y MAO_b. La noradrenalina se degrada principalmente por la MAO_a en las terminaciones nerviosas. Aunque los inhibidores de la MAO aumentan la cantidad de noradrenalina que puede liberarse desde los depósitos, no potencian mucho la transmisión simpática, ya que las catecolaminas se inactivan, principalmente, por el proceso de recaptación. Entre los IMAO se encuentran los siguientes fármacos antidepresivos: fenelzina y tranilcipromina.

Metabolismo de catecolaminas mediante la COMT: la COMT se encuentra en todos los tejidos y degrada la mayoría de las catecolaminas y los metabolitos producidos por la MAO. La COMT metaboliza las catecolaminas, dando lugar a un derivado metoxi. La entacapona, un inhibidor

Fig. 4.11 Agonistas de los receptores adrenérgicos y sus aplicaciones clínicas.

Fármaco	Receptor	Usos	Efectos secundarios	Farmacocinética
Norepinefrina	$\alpha/13$	Sin uso clínico	Hipertensión, taquicardia, arritmias ventriculares	Escasa absorción oral, metabolizada por MAO y COMT, $t^{\wedge} \sim 2$ min
Epinefrina	$\alpha/0$	En el shock anafiláctico Reanimación cardíaca con anestésicos locales	Hipertensión, taquicardia, arritmias ventriculares	Escasa absorción oral, metabolizada por MAO y COMT, $t^{\wedge} \sim 2$ min, administrada por vía intravenosa o intramuscular
Oximetazolina	α	Anticongestivo nasal	Congestión de rebote	Administración intranasal
Fenilefrina	α_1	Hipotensión Anticongestivo nasal	Hipertensión Bradicardia refleja	Metabolizada por MAO, $t^{\wedge} < 1$ min, se administra por vía intramuscular o intranasal
Clonidina	α_2	Hipertensión Migraña	Somnolencia, hipotensión	Buena absorción oral $t^{\wedge} \sim 12$ h
Isoprenalina	β	Asma Reanimación cardíaca	Arritmias, taquicardia	Metabolizada por COMT, se administra por vía sublingual o en aerosol $t_{\wedge} \sim 2$ h
Dobutamina	β_1	Insuficiencia cardíaca	Taquicardia	
Salbutamol	β_2	Asma Parto prematuro	Arritmias, taquicardia y vasodilatación	Se administra en aerosol $t^{\wedge} \sim 4$ h

COA/IT, catecol-O-metiltransferasa; MAO, monoaminoxidasa.

Fig. 4.12 Antagonistas de los receptores adrenérgicos y sus aplicaciones clínicas.

Fármaco	Receptor	Usos	Efectos secundarios	Farmacocinética
Labetalol	$\alpha/13$	Hipertensión	Hipotensión postural	Absorción oral $t_{\wedge} \sim 4$ h
Fentolamina	α	Sin uso clínico	Hipotensión Taquicardia Congestión nasal	Se metaboliza en el hígado, administración intravenosa $t_{fc} \sim 4$ h
Prazosina	α_1	Hipertensión	Hipotensión Taquicardia Congestión nasal Somnolencia	Absorción oral, se metaboliza en el hígado $t^{\wedge} \sim 2$ h
Yohimbina	α_2	Sin uso clínico	Hipotensión Excitación	Absorción oral, se metaboliza en el hígado $t_w \sim 4$ h
Propranolol	β	Hipertensión Angina Arritmias	Broncoconstricción Insuficiencia cardíaca	Absorción oral, metabolismo de primer paso, unión a proteínas plasmáticas del 90% $t^{\wedge} \sim 4$ h
Practolol	β_1	Hipertensión Angina Arritmias	Broncoconstricción Insuficiencia cardíaca	Absorción oral $t_{\wedge} \sim 4$ h

de la COMT, es un fármaco que se utiliza en la práctica clínica para la enfermedad de Parkinson.

Sistema nervioso parasimpático

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

El transmisor principal liberado por las fibras posganglionares en la unión con las células efectoras es la ACh (fig. 4.13).

Receptores parasimpáticos

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

Receptores M, «neuroparietales»

Los receptores M, «neuroparietales» se encuentran principalmente en el SNC, neuronas periféricas y células

parietales gástricas. Sus efectos tienden a ser excitantes, despolarizando las membranas al disminuir la conductancia del potasio. Su activación provoca excitación central y secreción gástrica de ácido. Su transducción tiene lugar mediante proteínas G y mediante el incremento de los segundos mensajeros IP₃ y DAG, a través de la estimulación de la fosfolipasa C.

Receptores M₂ «neurocardíacos»

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

Receptores M₃ del «músculo liso y glándulas»

Los receptores M₃ del «músculo liso y glándulas» se localizan en esos tejidos. Sus efectos tienden a ser excitantes, aumentando la conductancia del sodio. Su activación

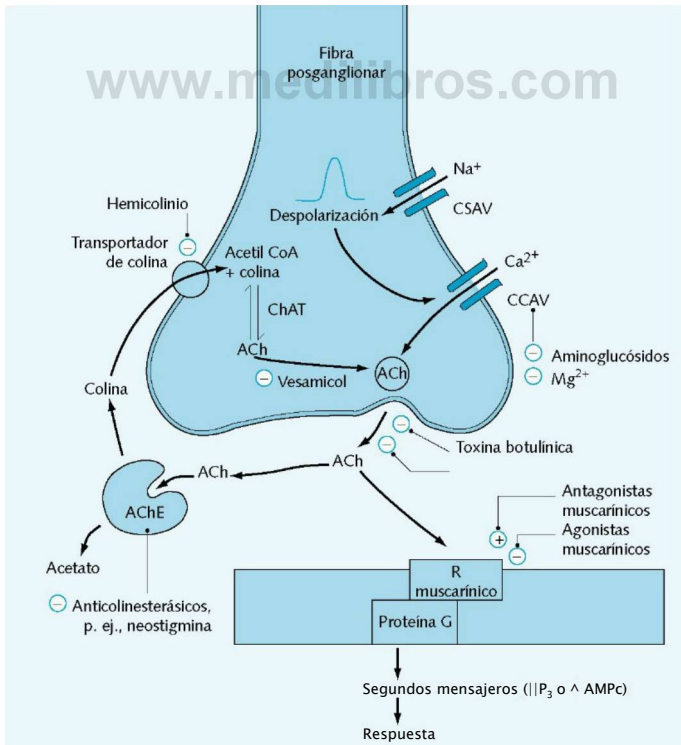


Fig. 4.13 Fármacos que actúan en la transmisión nerviosa parasimpática. (AChE, acetilcolinesterasa; CCAV, canales de calcio activados por voltaje; ChAT, colina acetiltransferasa; CSAV, canales de sodio activados por voltaje.)

provoca secreciones glandulares, como saliva y sudor, y la contracción del músculo liso. Su transducción tiene lugar mediante proteínas G y mediante el aumento de los segundos mensajeros IP₃ y DAG. Los receptores M₃ también se localizan en el endotelio vascular, cuya activación provoca vasodilatación mediante la liberación del factor de relajación derivado del endotelio (EDRF).

Receptores M₄ «oculares»

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

Fármacos que actúan en el sistema parasimpático

En la figura 4.13 se resumen los fármacos que actúan en el sistema parasimpático.

Fármacos presinápticos

Para información sobre los fármacos presinápticos, consulta las páginas 55-56.

Fármacos anticolinesterásicos

Para información sobre los fármacos anticolinesterásicos, consulta la página 57.

Fármacos postsinápticos

Agonistas de los receptores muscarínicos: se denominan «parasimpaticomiméticos», y activan los receptores postsinápticos (fig. 4.14).

Antagonistas de los receptores muscarínicos: se denominan «parasimpaticolíticos», y bloquean los receptores postsinápticos (fig. 4.15).

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

Cada tejido responde de forma diferente a los antagonistas muscarínicos (fig. 4.16). Las glándulas salivales, sudoríparas y bronquiales son las más sensibles, y pueden bloquearse con dosis muy bajas de atropina. Por el contrario, las células parietales son las más resistentes, y para el bloqueo de la secreción gástrica de ácido se requieren dosis altas de atropina.

Los efectos secundarios de los antagonistas muscarínicos son los siguientes:

- ratura corporal (inhibición de las glándulas salivales y sudoríparas).

Fig. 4.14 Agonistas muscarínicos y sus aplicaciones clínicas.

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

Fig. 4.15 Antagonistas muscarínicos y sus aplicaciones clínicas.

Fármaco	Receptor muscarínico	Usos específicos
Atropina	No selectivo	Reduce la motilidad GI Parada cardíaca
Hioszina	No selectivo	Cinetosis
Ipratropio	No selectivo	Broncodilatador
Ciclopentolato	M ₄	Dilatación de la pupila
Tropicamida	m ₄	Dilatación de la pupila
Pirenzepina	M ₁	Reduce la secreción gástrica de ácido
Trihexifenidilo (benzohexol)	Mi	Enfermedad de Parkinson

Fig. 4.16 Resumen de los efectos opuestos de la estimulación nerviosa simpática y parasimpática en los tejidos corporales.

T Tejido afectado	Estimulación simpática		Estimulación parasimpática		Efecto global
Terminaciones nerviosas	« ₂	Disminución de la liberación	M₂	Disminución de la liberación	Disminución de la transmisión
Músculo liso					
Vasos sanguíneos	a _i /2 P ₂	Contracción Relajación	M₃	Relajación (vía EDRF)	Vasoconstricción Vasodilatación
Bronquios	P ₂ a ₁	Relajación Contracción	M₃ M ₃	Contracción Secreción	Broncodilatación Broncoconstricción Broncosecreción
Tubo digestivo: no esfinteriano esfínteres secreciones	p/ "i "i	Relajación Contracción	M₃ M ₃ M ₃	Contracción Relajación Secreción	Aumento/disminución de la motilidad y el tono Secreciones digestivas
Células parietales			M ₁	Contracción	Secreción gástrica de ácido
Páncreas			M ₃	Contracción	Aumento de las secreciones
Útero	a ₁ P ₂	Contracción Relajación	M ₃ M ₃		
Vejiga: esfínter detrusor	P ₂ a _i	Relajación Contracción	M ₃ M ₃	Contracción Relajación	Micción Retención urinaria
Tracto seminal Conducto deferente Pene: esfínter venoso	a _i P ₂ a ₁ a ₁	Contracción Relajación Contracción	M ₃	Vasodilatación	Eyacuación Eyacuación Erección
Músculo radial (iris) Músculo ciliar Glándula lagrimal	a ₁ P ₂	Contracción Relajación	M ₄ M ₄ M ₄	Relajación Contracción Contracción	Relajación/contracción pupilar Acomodación Secreción lagrimal
Corazón	P ₁	Aumento de la frecuencia y de la fuerza de contracción	M ₂	Disminución de la frecuencia y de la fuerza de contracción	
Hígado	a/P ₂	Glucogenólisis			
Grasa	a ₁	Lipólisis			
Glándulas salivales	a/Pi	Secreción de saliva espesa	M ₃	Secreción abundante de saliva acuosa	
Plaquetas	a ₂	Agregación plaquetaria			
Mastocitos	P ₂	Inhibición de la liberación de histamina			

- Visión borrosa y pupilas que no responden a la luz (pupilas midriáticas).
- Parálisis de la acomodación: cidoplejía (relajación del músculo ciliar).
- Retención urinaria.
- Excitación central: irritabilidad e hiperactividad.
- Sedación (hioscina).

SISTEMA NERVIOSO NITRÉRGICO

En la actualidad, el óxido nítrico es un neurotransmisor del SNC perfectamente conocido, y más recientemente se le han atribuido también muchas otras funciones en el sistema nervioso periférico.

El óxido nítrico se genera por acción de la enzima sintasa del óxido nítrico (NOS). La L-arginina es el aminoácido precursor de la síntesis del óxido nítrico.

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

El efecto global del descenso del calcio intracelular es la relajación del músculo liso.

Ahora sabemos que los efectos del óxido nítrico en el músculo liso a través del sistema nervioso periférico son importantes en el aparato digestivo y en la excitación sexual de ambos sexos, sobre todo en el varón.

En estos momentos, la manipulación terapéutica del sistema nervioso nitrérgico se limita al aparato reproductor masculino. Los fármacos utilizados para el tratamiento de la disfunción eréctil (p. ej., el sildenafilo [Viagra®]), se comentan en el capítulo 6.

www.medilibros.com

Sistema nervioso central



Objetivos

Deberías ser capaz de:

- Comprender las funciones del sistema nervioso central y las enfermedades que pueden presentarse
- Conocer las clases de fármacos que se utilizan para tratar esas afecciones, sus mecanismos de acción y sus efectos adversos.

CONCEPTOS BÁSICOS

El sistema nervioso central está formado por el encéfalo y la médula espinal, que son continuación uno del otro. El encéfalo está compuesto por el cerebro (que consta de los lóbulos frontal, temporal, parietal y occipital), el diencefalo (constituido por el tálamo y el hipotálamo), el tronco del encéfalo (que consta del mesencéfalo, la protuberancia y el bulbo raquídeo) y el cerebelo. El encéfalo funciona interpretando la información sensorial obtenida a partir de los medios interno y externo, y envía mensajes a los órganos efectores en respuesta a cada situación. Las diversas partes del encéfalo se asocian a funciones específicas (fig. 5.1). Sin embargo, el encéfalo es un órgano complejo y aún no lo conocemos por completo.

ENFERMEDAD DE PARKINSON

La enfermedad de Parkinson (EP) se caracteriza por temblor en reposo, inicio lento de los movimientos (bradicinesia) y rigidez muscular. Un paciente con EP presenta signos característicos, como los siguientes:

- Andar arrastrando los pies
- Expresión facial «en máscara inexpressiva»
- Deterioro del habla
- Incapacidad para realizar tareas que requieren destreza.

La EP puede tener varias causas.

La EP es un trastorno neurológico progresivo de los ganglios de la base que se produce más habitualmente en ancianos.

Etiología

La causa de la EP es desconocida en la mayoría de los casos (idiopática), si bien se conocen las neurotoxinas, tanto endógenas como ambientales, que pueden producir esta enfermedad.

La EP es progresiva, y la pérdida continua de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra se correlaciona con el empeoramiento de los síntomas clínicos. La posibilidad de que exista una causa neurotóxica se ha reforzado tras conocerse que la 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP), un contaminante químico de la heroína, causa un daño irreversible en la vía dopaminérgica nigroestriada que puede provocar síntomas similares a los observados en la EP idiopática. Los fármacos que bloquean los receptores dopaminérgicos también pueden inducir la EP, y los fármacos antiepilépticos (pág. 83) que se utilizan para el tratamiento de la esquizofrenia pueden producir síntomas parkinsonianos como efecto adverso. Otras causas poco frecuentes de la EP son la isquemia cerebral (ateroesclerosis progresiva o ictus), la encefalitis vírica u otros daños cerebrales.

APUNTES Y SUGERENCIAS

¡RATA! Los síntomas de la EP son Rigidez, Acinesia, Temblor y Andar arrastrando los pies.

Patogenia

El estudio *post mortem* de cerebros de pacientes con EP demuestra una concentración muy reducida de dopamina (menos del 10% de lo normal) en los ganglios basales. Estas estructuras ejercen una influencia neuronal extrapiramidal, que normalmente mantiene los movimientos voluntarios uniformes.

La patología principal de la EP es la degeneración progresiva de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra, que emiten sus axones a través de la vía nigroestriada hasta el cuerpo estriado (fig. 5.2). En consecuencia, la actividad dopaminérgica inhibitoria de la vía nigroestriada está reducida considerablemente (en un 20-40%) en las personas con EP.

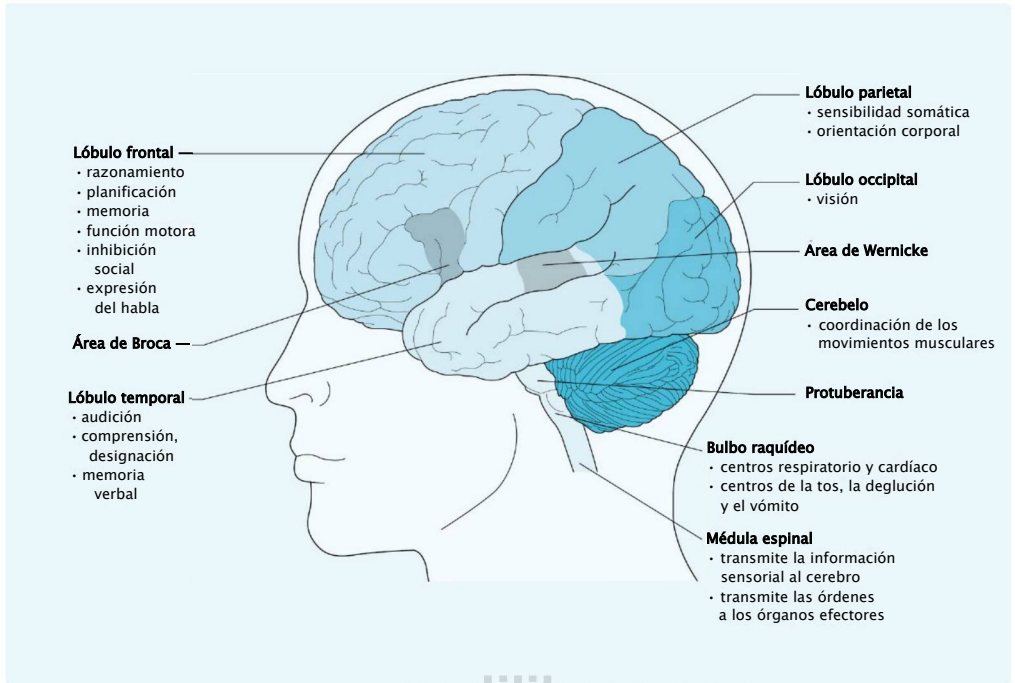


Fig. 5.1 Partes del encéfalo y sus funciones conocidas.

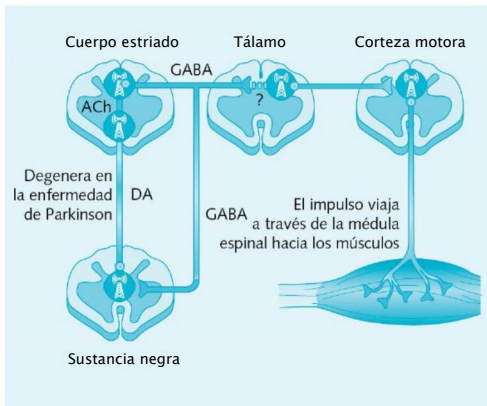


Fig- 5.2 Sistemas de los ganglios basales implicados en la enfermedad de Parkinson. (ACh, acetilcolina; DA, dopamina; GABA, ácido γ -aminobutírico.) (Reproducido a partir de Page et al., 2006.)

La reducción de la actividad dopaminérgica inhibitoria de la vía nigroestriada da lugar a la hiperactividad sin oposición de las neuronas colinérgicas del cuerpo estriado, lo que contribuye a las características histopatológicas de la EP. Los síntomas claros de EP aparecen solo cuando han

degenerado más del 80% de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra.

La EP sin tratamiento desemboca en la demencia y la muerte.

Tratamiento de la EP

El tratamiento de la EP se basa en corregir el desequilibrio entre los sistemas dopaminérgico y colinérgico de los ganglios basales (fig. 5.3). Para ello, se utilizan dos grupos principales de fármacos: fármacos que aumentan la actividad dopaminérgica entre la sustancia negra y el cuerpo estriado, y fármacos anticolinérgicos, que inhiben la actividad colinérgica del cuerpo estriado.

Fármacos que aumentan la actividad dopaminérgica

Precusores de la dopamina

Un ejemplo de precursor de la dopamina es la levodopa (L-dopa).

Mecanismo de acción: la L-dopa es el precursor inmediato de la dopamina, y es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica para reponer el contenido de dopamina del cuerpo estriado. La L-dopa se descarboxila a dopamina en el encéfalo mediante la dopa descarboxilasa, y ofrece sus efectos beneficiosos gracias a las acciones de la dopamina en los receptores D_2 .

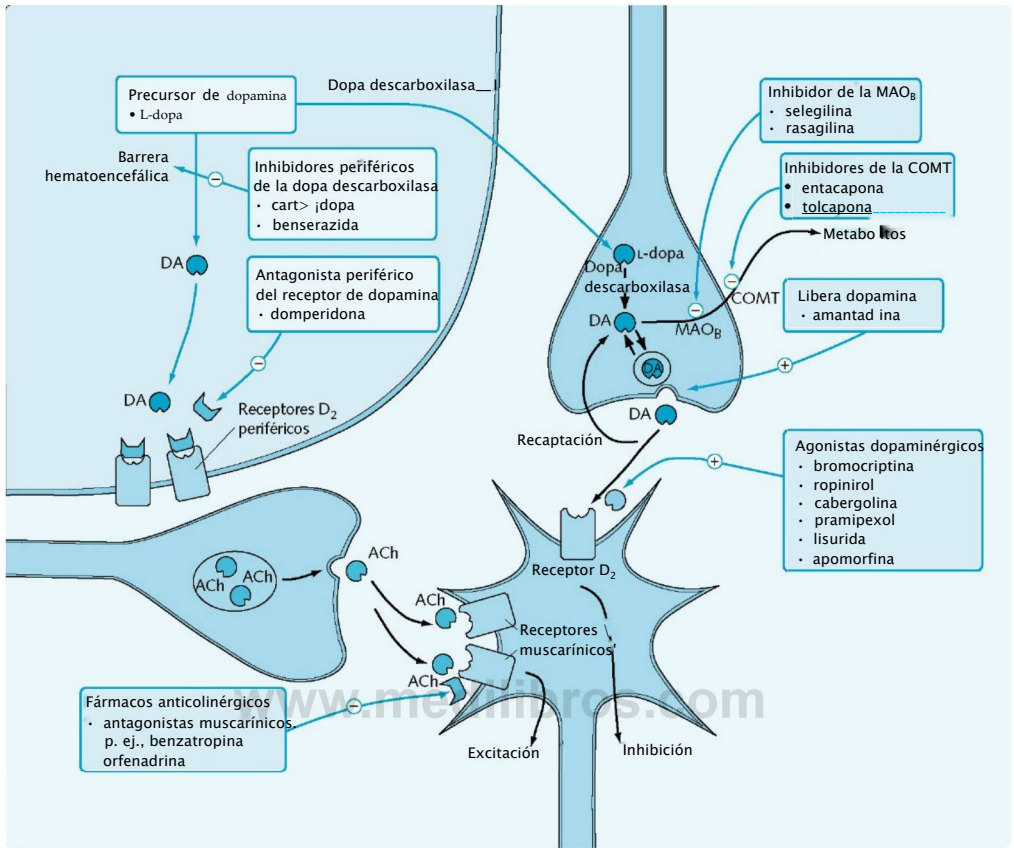


Fig. 5.3 **Fármacos utilizados para tratar la enfermedad de Parkinson y su lugar de acción.** (ACh, acetilcolina; COMT, catecol-O-metiltransferasa; DA, dopamina; L-dopa, levodopa; MAO_B, monoaminoxidasa B.)

(v. fig. 5.3). La dopamina como tal no se utiliza, ya que no puede atravesar la barrera hematoencefálica.

Vía de administración: la L-dopa se administra por vía oral. Alcanza la concentración plasmática máxima después de 1-2 h y solo el 1% llega al encéfalo debido a su metabolismo periférico.

Indicaciones: la L-dopa se utiliza en el tratamiento de la EP (excepto en caso de síntomas extrapiramidales inducidos por fármacos).

Contraindicaciones: glaucoma de ángulo cerrado.

Efectos adversos: el extenso metabolismo periférico de la L-dopa significa que deben administrarse dosis grandes para producir efectos terapéuticos en el encéfalo. Las dosis más altas tienen más probabilidades de producir efectos adversos, como los siguientes:

- Náuseas y vómitos
- Efectos secundarios psiquiátricos (síntomas de tipo esquizofrenia)
- Efectos cardiovasculares (hipotensión)
- Discinesias.

Las náuseas y vómitos se deben a la estimulación de los receptores dopaminérgicos en la zona gatillo de los quimiorreceptores en el área postrema, que se encuentra fuera de la barrera hematoencefálica.

Los efectos secundarios psiquiátricos son el factor limitante más frecuente del tratamiento con L-dopa. Consisten en sueños vívidos, confusión y síntomas psicóticos, como los que se ven con mayor frecuencia en la esquizofrenia. Estos efectos son consecuencia, probablemente, del aumento de la actividad dopaminérgica en el área mesolímbica del encéfalo, quizás de una forma parecida a la observada de forma patológica en la esquizofrenia (la hiperactividad dopaminérgica está implicada en la esquizofrenia; v. pág. 82).

La hipotensión es frecuente, pero normalmente es asintomática. Las arritmias cardíacas se deben al aumento de la estimulación catecolaminérgica después del metabolismo periférico excesivo de la L-dopa.

Las discinesias aparecen a menudo, y tienden a afectar a la cara y las extremidades. Normalmente reflejan un exceso

de tratamiento y responden a la reducción de la dosis, sin más.

Se han desarrollado tres estrategias para optimizar el tratamiento con L-dopa, para aumentar sus efectos centrales en el encéfalo y reducir sus efectos adversos periféricos. Esas estrategias consisten en la administración simultánea de:

- Carbidopa (administrada junto con L-dopa como co-careldopa [en España, Sinemet[®]]) o benserazida (administrada con L-dopa como cobeneldopa [en España, Madopar[®]]), inhibidores de la dopa descarboxilasa en la periferia que no pueden atravesar la barrera hematoencefálica. Por lo tanto, se inhibe la conversión extracerebral de L-dopa a dopamina.
- Domperidona, un antagonista de la dopamina, que no atraviesa la barrera hematoencefálica y, por lo tanto, puede bloquear la estimulación de receptores dopaminérgicos en la periferia.
- Selegilina y entacapona, inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO)_B y de la catecol-O-metiltransferasa (COMT), respectivamente, que inhiben la degradación de la dopamina en el sistema nervioso central (SNC).

Notas terapéuticas: inicialmente, el tratamiento con L-dopa es eficaz en el 80% de los pacientes y puede restaurar la función motora hasta casi la normalidad. Pero, aunque la L-dopa restaure las concentraciones de dopamina a corto plazo, el tratamiento no afecta al proceso patológico degenerativo subyacente.

A medida que progresa la degeneración neuronal, disminuye la capacidad del cuerpo estriado para convertir la L-dopa en dopamina. Este proceso afecta a la mayoría de los pacientes en un plazo de 5 años y se manifiesta como «deterioro de agotamiento de dosis» (acortamiento de la duración de cada dosis de L-dopa) y el llamado efecto *on-off* (fluctuaciones paroxísticas rápidas del estado clínico, que varían desde un aumento de la movilidad y una mejoría general, hasta el aumento de la rigidez e hipocinesia). Este último efecto se presenta bruscamente y durante períodos cortos, de minutos a pocas horas, y tiende a empeorar a medida que se prolonga el tratamiento.

Agonistas dopaminérgicos

Ejemplos de agonistas dopaminérgicos son los siguientes: bromocriptina, ropinirol, cabergolina, pergolida, pramipexol, lisurida y apomorfina.

Mecanismo de acción: la bromocriptina, el ropinirol, la cabergolina (de acción más prolongada), la pergolida, el pramipexol, la lisurida y la apomorfina son agonistas dopaminérgicos selectivos del receptor D₂ (v. fig. 5.3). La apomorfina también posee una acción agonista en los receptores D₁. El pramipexol posee una afinidad alta por los receptores D₁.

Vía de administración: oral. La apomorfina se puede administrar por vía subcutánea.

Indicaciones: los agonistas dopaminérgicos se utilizan en combinación con la L-dopa, intentando reducir los efectos adversos tardíos de este fármaco (deterioro por agotamiento de dosis y efecto *on-off*), o cuando la L-dopa no controla de forma adecuada los síntomas por sí sola.

Efectos adversos: los efectos adversos de los agonistas dopaminérgicos son parecidos a los producidos por la L-dopa (es decir, náuseas, hipotensión postural y síntomas psiquiátricos), pero tienden a ser más frecuentes e intensos. La apomorfina produce náuseas y vómitos intensos. Los agonistas dopaminérgicos de tipo ergotamínico (bromocriptina, cabergolina, lisurida y pergolida) pueden causar fibrosis.

Notas terapéuticas: actualmente, la bromocriptina es el fármaco más utilizado de los agonistas dopaminérgicos en el tratamiento de la EP.

Fármacos que estimulan la liberación de dopamina

La amantadina es un ejemplo de fármaco que estimula la liberación de dopamina (v. fig. 5.3).

Mecanismo de acción: facilitación de la liberación neuronal de dopamina e inhibición de su recaptación en los nervios y otras acciones bloqueantes muscarínicas.

Vía de administración: oral.

Indicaciones: la amantadina posee un efecto sinérgico cuando se usa junto a la L-dopa en el tratamiento de la EP.

Efectos adversos: anorexia, náuseas y alucinaciones.

Notas terapéuticas: la amantadina posee efectos anti-parkinsonianos moderados, pero su efecto solo se produce a corto plazo, ya que la mayor parte de su efectividad se pierde en los primeros 6 meses de tratamiento.

Inhibidores de la MAO_B

La selegilina es un ejemplo de un inhibidor de la MAO_B.

Mecanismo de acción: la selegilina inhibe selectivamente la enzima MAO_B en el encéfalo, que normalmente es la responsable de la degradación de la dopamina (v. fig. 5.3). Al reducir el catabolismo de la dopamina, se potencian las acciones de la L-dopa, lo que permite reducir la dosis hasta en un tercio. Algunos datos indican que la selegilina puede frenar la progresión de la degeneración neuronal subyacente de la EP.

Vía de administración: oral.

Indicaciones: los inhibidores de la MAO_B pueden usarse solos en casos leves de EP o junto con L-dopa para reducir el deterioro por agotamiento de dosis en la EP grave.

Efectos adversos: los efectos adversos de los inhibidores de la MAO_B son los que cabría esperar de la potenciación de la L-dopa.

APUNTES Y SUGERENCIAS

Observa que, con la posible excepción de la selegilina, ninguno de los fármacos utilizados en la EP afecta a la degeneración progresiva e inevitable de las neuronas dopaminérgicas nigroestriadas. El proceso de la enfermedad no se afecta, sino que tan solo se amortigua con el tratamiento farmacológico.

COMUNICACIÓN

La Sra. Patches, una abogada de 62 años de edad, acude a su médico quejándose de temblores en los brazos, más prominentes en el derecho. La mujer afirma que el alcohol no ayuda a frenar esa agitación y que las personas que trabajan con ella se han quejado de que su escritura es ahora demasiado pequeña y no pueden leerla. También menciona que nota una cierta rigidez en los músculos de todo su cuerpo.

Es derivada al neurólogo, quien observa su cara inexpresiva, el temblor en reposo y el aumento del tono muscular. La fuerza, y los reflejos, la coordinación y la sensibilidad son normales. La exploración de la marcha demuestra que es de inicio lento y con dificultad para comenzar y pararse.

Se establece el diagnóstico de EP y se comentan sus implicaciones con la Sra. Patches. La paciente vuelve 3 meses más tarde, indicando que desearía comenzar el tratamiento. Tiene los mismos síntomas que en su visita anterior, pero ahora interfieren más con su vida diaria. Se administra L-dopa + benserazida, lo que ayuda a controlar sus síntomas.

Inhibidores de la COMT

La entacapona y la tolcapona son ejemplos de inhibidores de la COMT.

Mecanismo de acción: la dopamina se degrada a través de una segunda vía, además de la MAO_B. La enzima COMT es responsable de la degradación de dopamina a metabolitos metilados inactivos. Los inhibidores de la COMT inhiben específicamente esta enzima.

Vía de administración: oral.

Indicaciones: como adyuvante de los preparados de L-dopa, cuando el fenómeno de agotamiento de dosis representa un problema.

Contraindicaciones: feocromocitoma.

Efectos adversos: náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea.

Notas terapéuticas: debido a la hepatotoxicidad, la tolcapona solo debe prescribirse bajo la supervisión de un especialista.

Fármacos que inhiben la actividad colinérgica del núcleo estriado

Fármacos anticolinérgicos

La benztropina, la procliclidina y la orfenadrina son ejemplos de fármacos anticolinérgicos (antimuscarínicos).

Mecanismo de acción: la benztropina, la procliclidina y la orfenadrina son antagonistas en los receptores muscarínicos que median en la excitación colinérgica del núcleo

estriado (v. fig. 5.3). Su acción principal en el tratamiento de la EP consiste en reducir la actividad colinérgica excesiva del núcleo estriado, que caracteriza la enfermedad.

Vía de administración: oral.

Efectos adversos: los efectos anticolinérgicos periféricos típicos, como sequedad de boca y visión borrosa, son menos frecuentes. Con mayor frecuencia, los pacientes presentan varios efectos en el SNC, que varían desde una pérdida leve de memoria a estados de confusión aguda.

Notas terapéuticas: la terminación del tratamiento anticolinérgico debe ser gradual, ya que la EP puede empeorar cuando se retiran de forma brusca estos fármacos. Los anticolinérgicos son más eficaces en el control del temblor que en cualquier otro síntoma de la EP.

Trasplante

El trasplante de células de la sustancia negra de fetos humanos en el putamen de pacientes con EP ha tenido cierto éxito en el control de los síntomas de la EP.

Este trasplante aún es experimental, y su papel en la clínica es motivo de gran controversia.

DEMENCIA

La enfermedad de Alzheimer es un proceso específico que produce demencia y que no está relacionado con las demencias asociadas a ictus, traumatismo craneal y consumo de alcohol. Su prevalencia aumenta mucho con la edad.

La enfermedad de Alzheimer es progresiva y se asocia a atrofia de la masa encefálica, pérdida de tejido neuronal y depósito de placas de amiloide. Las características clínicas son las siguientes: deterioro de la función cognitiva, desorientación y confusión generalizada.

La pérdida de neuronas en el prosencéfalo es más importante que en otros lugares del encéfalo, y la pérdida relativamente selectiva de las neuronas colinérgicas parece explicar las características de esta demencia. Por lo tanto, el objetivo terapéutico es restaurar la función colinérgica.

Inhibidores de la colinesterasa

El donepezilo, la galantamina y la rivastigmina son inhibidores de la colinesterasa aprobados en el Reino Unido para el tratamiento de la demencia.

Mecanismo de acción: los inhibidores de la colinesterasa impiden la degradación de la acetilcolina dentro de la hendidura sináptica y potencian la actividad colinérgica endógena dentro del SNC y de los tejidos periféricos.

Vía de administración: oral.

Indicaciones: demencia leve o moderada en la enfermedad de Alzheimer.

Contraindicaciones: embarazo, lactancia materna e insuficiencia hepática y renal.

Efectos adversos: náuseas, vómitos, diarrea, anorexia y agitación.

ANSIEDAD Y TRASTORNOS DEL SUEÑO

Ansiedad y ansiolíticos

La ansiedad es un estado que se caracteriza por síntomas psicológicos, como una sensación vaga, difusa y desagradable de aprensión, acompañada a menudo por síntomas físicos de excitación autónoma, como palpitaciones, obnubilación, sudoración, «nervios en el estómago» y, en algunas personas, intranquilidad.

Aunque la ansiedad ocasional es perfectamente normal, es un síntoma frecuente y discapacitante en varias enfermedades mentales, como las fobias, las crisis de angustia y los trastornos obsesivos compulsivos. Los fármacos utilizados para tratar estos trastornos de ansiedad se llaman ansiolíticos.

TRASTORNOS DEL SUEÑO E HIPNÓTICOS

El insomnio es un trastorno frecuente e inespecífico que padecen el 40-50% de las personas en algún momento.

Las causas de insomnio son las siguientes: enfermedad médica, alcohol o fármacos, trastorno de movimiento periódico de las extremidades, apnea del sueño y enfermedades psiquiátricas. Cuando no existe una causa subyacente evidente, se denomina primario o psicofisiológico.

Los hipnóticos son fármacos utilizados para tratar el insomnio psicofisiológico (primario). La distinción entre el tratamiento de la ansiedad y el de los trastornos del sueño no está clara, en particular si la ansiedad es el impedimento principal para el sueño.

Receptor del ácido γ -aminobutírico

Los receptores del ácido γ -aminobutírico (GABA) de tipo GABA_A están involucrados en las acciones de algunas clases de fármacos hipnóticos/ansiolíticos, principalmente:

- Benzodiazepinas, que actualmente son los más utilizados en la clínica
- Hipnóticos no benzodiazepínicos más modernos, por ejemplo, zopiclona
- Barbitúricos, que actualmente se han quedado obsoletos.

El receptor GABA_A pertenece a la superfamilia de los canales iónicos controlados por ligandos. Consta de varias subunidades (*a*, *p*, *y* y *s*), que forman el complejo GABA/canal de Cl⁻, y contiene los lugares de fijación específicos para benzodiazepinas y barbitúricos, que poseen capacidad moduladora sobre el receptor. El lugar de unión al GABA parece estar ubicado en las subunidades *a* y *p*, mientras que el lugar modulador de las benzodiazepinas es distinto y se localiza en la subunidad *-y*.

El GABA liberado por las terminaciones nerviosas se fija al receptor GABA_A postsináptico, cuya activación

incrementa la conductancia del Cl⁻ en la neurona. La ocupación de los lugares de las benzodiazepinas por agonistas del receptor de benzodiazepinas potencia las acciones del GABA en la conductancia del Cl⁻ en la membrana neuronal. De un modo parecido, los barbitúricos potencian la acción del GABA, pero ocupando un lugar modulador diferente (fig. 5.4).

Fármacos ansiolíticos e hipnóticos

El tratamiento farmacológico de la ansiedad y los trastornos del sueño implica varias clases distintas de fármacos, como puede verse en la figura 5.5, y el tratamiento no farmacológico se basa en la psicoterapia cognitiva y conductual.

Benzodiazepinas

Las benzodiazepinas son fármacos con acciones ansiolíticas, hipnóticas, relajantes musculares y anticonvulsiones, que se utilizan para el tratamiento de estados de ansiedad e insomnio.

Las benzodiazepinas se comercializan como hipnóticos o ansiolíticos. Su duración de acción es la que determina, principalmente, la elección del fármaco (v. a continuación).

Mecanismo de acción: las benzodiazepinas potencian la acción del GABA, el neurotransmisor inhibitorio más importante del SNC. Para ello, se unen en el lugar del receptor GABA_A, aumentando su afinidad por el GABA y aumentando la frecuencia de apertura de los canales de Cl⁻ controlados por ligandos, y potenciando, en consecuencia, el efecto de la liberación del GABA, produciendo efectos inhibitorios en la célula postsináptica (v. fig. 5.4).

Indicaciones: las benzodiazepinas se utilizan en la clínica para el alivio a corto plazo de la ansiedad grave y el insomnio intenso, para la sedación en el preoperatorio, en el estado epiléptico y en la abstinencia alcohólica aguda.

Vía de administración: la vía oral es la habitual. Existen medicamentos de administración intravenosa, intramuscular y rectal.

Contraindicaciones: las benzodiazepinas no deben administrarse a personas con enfermedad broncopulmonar, y tienen efectos aditivos o sinérgicos con otros depresores centrales, como el alcohol, los barbitúricos y los antihistamínicos.

Efectos adversos: las benzodiazepinas tienen varios efectos adversos:

- La somnolencia, la ataxia y el descenso del rendimiento psicomotor son frecuentes y, por lo tanto, es necesario tener cuidado al conducir o manejar maquinaria.
- La dependencia se hace evidente después de 4-6 semanas, y es tanto física como psicológica. El síndrome de abstinencia (en el 30% de los pacientes) implica ansiedad e insomnio de rebote, temblor y espasmos.

Aunque en sobredosis las benzodiazepinas solas son relativamente poco tóxicas en comparación con otros sedantes, como los barbitúricos, si se toman en combinación con alcohol se potencian los efectos depresores del SNC y puede producirse una depresión respiratoria mortal.

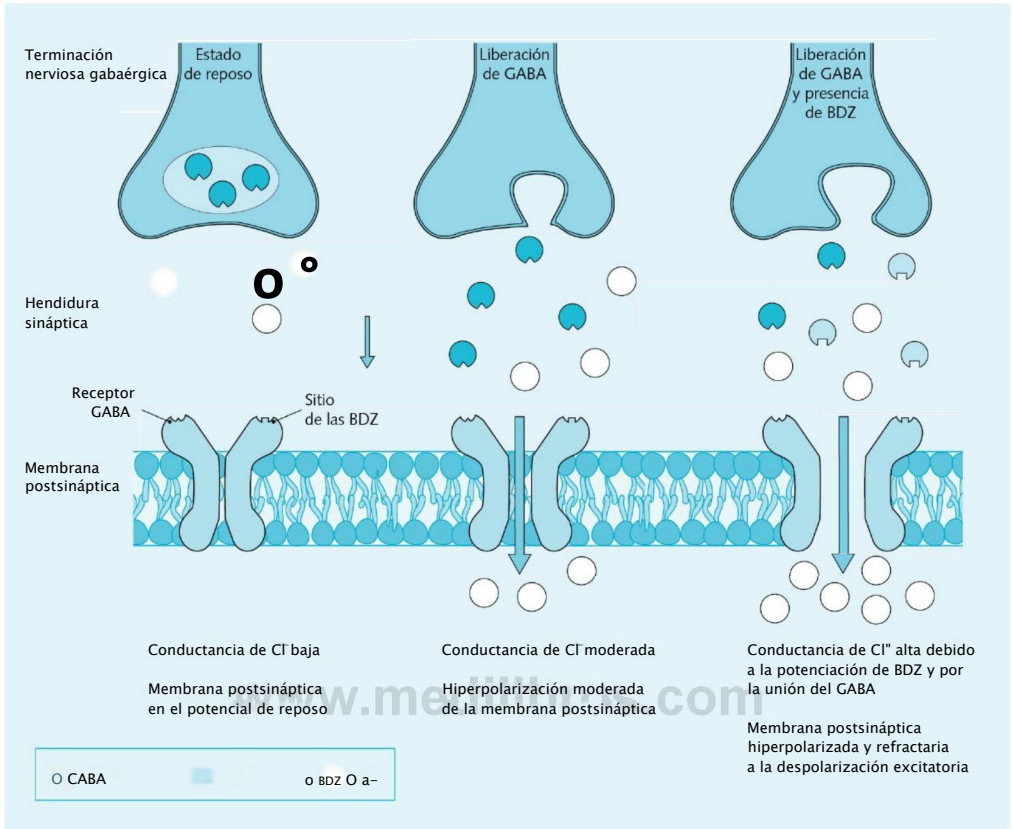


Fig. 5.4 Representación esquemática del receptor $GABA_A$ y cómo las benzodiazepinas y, de forma parecida, los barbitúricos, aumentan su actividad. (BDZ, benzodiazepina; Cl^- , ión de cloruro; GABA, ácido γ -aminobutírico.) (Reproducido a partir de Page et al., 2006.)

Fig. 5.5 Fármacos utilizados para tratar la ansiedad y los trastornos del sueño.

Ansiofíticos	Hipnóticos
Benzodiazepinas (actúan en los receptores $GABA_A$), como diazepam o lorazepam	Benzodiazepinas (actúan en los receptores $GABA_A$), como triazolam, temazepam, lormetazepam o nitrazepam
Fármacos que actúan en los receptores serotoninérgicos (actúan en los receptores $5-HT_{1A}$ o $5-HT_3$), como buspirona	Hipnóticos no benzodiazepínicos (actúan en los receptores $GABA_A$), como zopiclona, zolpidem y zaleplón
Otros fármacos, como propranolol y antidepresivos	Otros fármacos, como hidrato de doral, clometiazol, barbitúricos (obsoletos), antidepresivos sedantes y antihistamínicos sedantes

5-HT, 5-hidroxitriptamina; GABA, ácido γ -aminobutírico.

Fig. 5.6 Semividas de eliminación aproximadas de las benzodiazepinas.

Benzodiazepina	Semivida aproximada (h)
Midazolam	2-4
Temazepam	8-12
Lormetazepam	10
Lorazepam	12
Nitrazepam	24
Diazepam	32 (un metabolito es activo hasta 200 h)

El tratamiento consiste en administrar el antagonista de las benzodiazepinas flumazenilo.

Notas terapéuticas: las benzodiazepinas son activas por vía oral y difieren principalmente con respecto a su duración de acción (fig. 5.6). Las de acción corta (p. ej., lorazepam y temazepam) se metabolizan a compuestos inactivos y se utilizan principalmente como píldoras para dormir, debido a la ausencia relativa de efecto «resaca» por la mañana. Algunos de los fármacos de acción prolongada (p. ej., diazepam) se convierten en metabolitos de acción prolongada, con una semivida mayor que la del fármaco original administrado. En otros casos (p. ej., nitrazepam), es el propio fármaco el que se metaboliza lentamente. Estos fármacos son más idóneos para mantener el efecto ansiolítico todo el día o cuando el problema reside en el despertar matutino precoz.

Hipnóticos no benzodiazepínicos

La zopiclona, el zolpidem y el zaleplón son los hipnóticos de nueva generación que tienen una duración de acción corta, con poco o ningún efecto resaca. Aunque estos fármacos no son benzodiazepinas, actúan de una forma comparable a las benzodiazepinas en el receptor GABA_A, aunque no exactamente en los mismos lugares.

Ansiolíticos que actúan sobre los receptores serotoninérgicos

Según la teoría serotoninérgica de la ansiedad, la transmisión serotoninérgica está involucrada en la ansiedad, ya que, en general, la estimulación de este sistema provoca ansiedad, mientras que la reducción de la actividad neuronal serotoninérgica la reduce.

La teoría serotoninérgica dio lugar al desarrollo de ansiolíticos que actúan moderando la neurotransmisión serotoninérgica sin provocar sedación ni descoordinación.

Agonistas 5-HT_{1A}

La buspirona es un agonista serotoninérgico (5-HT_{1A}).

Mecanismo de acción: en el núcleo del rafe, las dendritas de las neuronas serotoninérgicas poseen autorre-

ceptores presinápticos inhibidores del subtipo 5-HT_{1A}, que, cuando son estimulados, disminuyen la descarga de las neuronas 5-HT. Los fármacos de esta clase de ansiolíticos se llaman azapironas y parecen reducir la transmisión 5-HT, al actuar como agonistas parciales en esos receptores 5-HT_{1A}. La buspirona es el primero de esta nueva clase de ansiolíticos.

Vía de administración: oral.

Indicaciones: la buspirona está indicada para el alivio a corto plazo del trastorno de ansiedad generalizada.

Contraindicaciones: los agonistas 5-HT_{1A} no deben usarse en pacientes epilépticos.

Efectos adversos: los efectos adversos de los agonistas 5-HT_{1A} son los siguientes: nerviosismo, mareos, cefalea y obnubilación.

Al contrario que las benzodiazepinas, la buspirona no causa sedación o deterioro cognitivo importantes, y solo comporta un riesgo mínimo de dependencia y abstinencia. No potencia los efectos del alcohol.

Notas terapéuticas: el efecto ansiolítico de este agonista serotoninérgico se desarrolla gradualmente en el transcurso de 1-3 semanas.

Antagonistas de la 5-hidroxitriptamina 3

El ondansetrón es un antagonista del receptor de la 5-HT₃, cuyo uso en la práctica clínica como fármaco antiemético es bien conocido.

El ondansetrón también tiene propiedades ansiolíticas, gracias a su antagonismo sobre el receptor postsináptico excitatorio 5-HT₃.

Bloqueantes (β-adrenérgicos)

Los bloqueantes (β-adrenérgicos, o p-bloqueantes, por ejemplo, el propranolol, son muy eficaces mejorando las manifestaciones somáticas de la ansiedad causadas por una excitación simpática importante, como palpitaciones, temblor, sudoración y diarrea.

Mecanismo de acción: los p-bloqueantes actúan mediante antagonismo en los (β-adrenérgicos, de manera que la liberación excesiva de catecolaminas no produce respuestas simpáticas, como taquicardia, sudoración, etc. Los p-bloqueantes también se utilizan en las enfermedades cardiovasculares.

Vía de administración: oral.

Indicaciones: los p-bloqueantes están indicados en pacientes con síntomas predominantemente somáticos de la ansiedad; el control de estos, a su vez, impide que aparezcan la preocupación y el temor. Los pacientes con síntomas predominantemente psicológicos pueden no obtener beneficios de este tratamiento, pero los p-bloqueantes pueden ser útiles en las fobias sociales y reducen el miedo escénico en los músicos, en los que es fundamental el control preciso de los movimientos.

Contraindicaciones: los p-bloqueantes no deberían usarse en pacientes con asma.

Efectos adversos: los p-bloqueantes pueden causar bradicardia, insuficiencia cardíaca, broncoespasmo y vasoconstricción periférica.

Barbitúricos

Los barbitúricos son depresores no selectivos del SNC que producen efectos que varían desde la sedación y reducción de la ansiedad hasta la inconsciencia y muerte por insuficiencia respiratoria y cardiovascular. Los barbitúricos aumentan la inhibición mediada por el GABA, al actuar en el mismo receptor que las benzodiazepinas (el receptor GABA_A), aunque en un lugar diferente.

En dosis bajas, los barbitúricos prolongan la duración de la apertura de cada canal de CL desencadenada por un estímulo dado del GABA (las benzodiazepinas aumentan la frecuencia de apertura del canal de Cl⁻). En dosis altas, son mucho más depresores que las benzodiazepinas, porque comienzan a aumentar la conductancia de Cl⁻ directamente, disminuyendo la sensibilidad de la membrana postsináptica ante los neurotransmisores excitatorios.

Aunque fueron muy populares hasta los años sesenta como sedantes e hipnóticos, ahora se consideran obsoletos, porque provocan con facilidad dependencia psicológica y física, y una dosis relativamente pequeña puede ser mortal. Por el contrario, las benzodiazepinas, que han reemplazado a la mayor parte de los barbitúricos como sedantes e hipnóticos, se han tomado en sobredosis enormes sin producir efectos graves a largo plazo.

A pesar de todo, los barbitúricos aún tienen utilidad en la anestesia y, en menor grado, en el tratamiento de la epilepsia (v. pág. 94).

APUNTES Y SUGERENCIAS

Comprender cómo funciona el complejo GABA_A/canal de Cl es esencial para entender los mecanismos de acción de varias clases de fármacos hipnóticos y ansiolíticos. Debes conocer bien estas clases.

Otros

Históricamente, se han utilizado varios fármacos hipnóticos que aún se prescriben en determinadas circunstancias.

Hidrato de doral y derivados

El hidrato de doral se metaboliza a tricloroetanol, que es un hipnótico eficaz. Es barato, pero provoca irritación gástrica y no hay datos convincentes de que ofrezca alguna ventaja respecto a las benzodiazepinas más modernas.

El hidrato de doral y sus derivados fueron hipnóticos muy populares para niños. Según la perspectiva actual, no está justificado administrar hipnóticos en la infancia, y el uso de estos fármacos actualmente es muy escaso.

Clometiazol (clormetiazol)

El clometiazol puede ser un hipnótico útil en los ancianos, al carecer prácticamente de efecto resaca. No ofrece ventajas respecto a las benzodiazepinas en adultos más jóvenes.

El domietiazol estuvo indicado para atenuar los síntomas de la abstinencia alcohólica aguda, aunque ha sido reemplazado por el clordiazepóxido, una benzodiazepina.

Antidepresivos

Si la causa subyacente del insomnio se asocia a depresión, o especialmente en pacientes con depresión que presentan ansiedad y agitación, los antidepresivos tricíclicos (ADT) con acciones sedantes (v. pág. 79), por ejemplo, la amitriptilina, pueden ser útiles, ya que actúan como hipnóticos cuando se administran al acostarse. Como alternativa, los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS; v. pág. 80) corrigen el trastorno del estado de ánimo y reducen los síntomas de ansiedad o insomnio.

Antihistamínicos sedantes

Los fármacos antihistamínicos más antiguos, por ejemplo, difenhidramina, tienen acciones antimuscarínicas y atraviesan la barrera hematoencefálica, causando, con frecuencia, somnolencia y deterioro psicomotor.

Hay varios preparados de difenhidramina que se venden sin receta para aliviar los trastornos temporales del sueño, ya que estos fármacos son relativamente seguros.

TRASTORNOS AFECTIVOS

Los trastornos afectivos implican una alteración del estado de ánimo (síntomas cognitivos/emocionales) asociada a cambios conductuales y alteraciones de la energía, el apetito y el sueño (síntomas biológicos). Los trastornos afectivos pueden definirse como los extremos patológicos del *continuum* de los estados de ánimo normales en el ser humano, desde una excitación y exaltación (manía) extremas, hasta estados depresivos graves.

Hay dos tipos de trastornos afectivos: trastornos afectivos unipolares y trastornos afectivos bipolares.

Teoría de las monoaminas en la depresión

La etiología de la depresión mayor no está clara. Se han investigado influencias genéticas, ambientales y neuroquímicas como posibles factores etiológicos.

La explicación neuroquímica más aceptada de la depresión endógena implica a las monoaminas (noradrenalina, serotonina [5-HT] y dopamina). La hipótesis original de la depresión, la «teoría de las monoaminas», afirmaba que la depresión era consecuencia de una carencia funcional de estas aminas transmisoras, mientras que, por el contrario, la manía se debía a un exceso de aminas.

La teoría de las monoaminas explicaría los siguientes hechos:

- Los fármacos que deplecionan las monoaminas, por ejemplo, la reserpina y la metildopa, son depresores.
- Una amplia variedad de fármacos que incrementan la disponibilidad funcional de los neurotransmisores monoaminas, como, por ejemplo, los antidepresivos

tricíclicos (ADT) y los inhibidores de la MAO, mejoran el estado de ánimo en parientes con depresión.

- La concentración de monoaminas y sus metabolitos está disminuida en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de los pacientes con depresión.
- En algunos estudios *post mortem*, el hallazgo más constante es una elevación de la capacidad de fijación a los receptores 5-HT₂ corticales.

Pero la teoría de las monoaminas no puede explicar por qué:

- Varios compuestos que aumentan la disponibilidad funcional de monoaminas, por ejemplo, las anfetaminas, la cocaína y la L-dopa, no afectan al estado de ánimo de los pacientes con depresión.
- Algunos antidepresivos atípicos más antiguos, como el iprindol, actuaban sin alterar los sistemas monoaminérgicos.
- Existe un «retraso terapéutico» de 2 semanas entre los efectos neuroquímicos completos de los antidepresivos y el inicio de su efecto terapéutico.

Por lo tanto, es improbable que los mecanismos relacionados con las monoaminas sean responsables por sí solos de los síntomas de la depresión. Otros sistemas que pueden estar involucrados en la depresión son los siguientes:

- El sistema gabaérgico.
- Los sistemas en los que participan neuropéptidos, en particular la vasopresina y los opiáceos endógenos.
- Los sistemas de segundos mensajeros también parecen tener un papel fundamental en algunos tratamientos.

Trastornos afectivos unipolares

La depresión es un trastorno afectivo unipolar frecuente que se caracteriza por los sentimientos de desdicha, malestar, desesperación, culpa, apatía, indecisión, falta de energía y cansancio, cambios en el patrón del sueño, pérdida

de apetito e ideas suicidas. Se ha intentado clasificar los tipos de depresión según su origen como «reactivas» o «endógenas».

La depresión reactiva es aquella que tiene una causa psicológica clara, por ejemplo, la pérdida de un familiar. Presenta síntomas menos intensos y una probabilidad menor de que haya una alteración biológica. Afecta al 3-10% de la población, su incidencia aumenta con la edad y es más frecuente en mujeres.

En la depresión endógena no existe una causa clara y los síntomas son más graves, por ejemplo, ideas suicidas y una probabilidad mayor de alteración biológica subyacente, por ejemplo, insomnio o anorexia. Afecta al 1% de la población, comenzando normalmente al inicio de la edad adulta, y afecta a ambos sexos por igual.

Es importante distinguir entre la depresión reactiva y la depresión endógena, ya que algunos datos indican que la endógena tiende a responder mejor al tratamiento farmacológico.

Tratamiento de la depresión unipolar

Las clases principales de fármacos que se utilizan para tratar la depresión y sus mecanismos de acción se resumen en la figura 5.7.

APUNTES Y SUGERENCIAS

Aunque, ciertamente, tiene algunos defectos y es incompleta, la teoría de las monoaminas es probablemente la mejor forma de organizar tus ideas sobre los trastornos afectivos y de que comprendas el mecanismo de acción de los fármacos utilizados en su tratamiento.

Fig. 5.7 Clases principales de antidepresivos y sus mecanismos de acción.

Clase de antidepresivo	Ejemplos	Mecanismo de acción
Antidepresivos tricíclicos (ADT)	Amitriptilina Imipramina Lofepramina	Bloqueo inespecífico de la captación de monoaminas
Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS)	Fluoxetina Paroxetina Sertralina	Bloqueo selectivo de la recaptación de 5-HT
Inhibidores de la recaptación de la serotonina-noradrenalina (IRSN)	Venlafaxina	Bloqueo selectivo de la captación de 5-HT y noradrenalina
Inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO)	Fenelzina Tranilcipromina	Bloqueo irreversible no competitivo y no selectivo de la MAO _a y MAO _b
Inhibidores reversibles de la MAO _a (IRMA)	Moclobemida	Inhibición reversible y selectiva de la MAO _a
Atípicos	Reboxetina Mirtazapina	Actúan por varios mecanismos que no se conocen con detalle

5-HT, 5-hidroxitriptamina; MAO, monoaminoxidasa.

ADT y fármacos relacionados

Ejemplos de ADT y fármacos relacionados son los siguientes: la amitriptilina, la imipramina, la dosulepina (dotie-pina) y la lofepramina.

Mecanismo de acción: los ADT actúan bloqueando la captación por la terminación presináptica de 5-HT y de noradrenalina desde la hendidura sináptica (fig. 5.8). También tienen una cierta afinidad por los receptores H_1 y muscarínicos, y por los receptores α_1 y α_2 .

Contraindicaciones: los ADT y fármacos relacionados no deben usarse en:

- Infarto de miocardio reciente o arritmias (especialmente, bloqueo cardíaco), ya que los ADT aumentan el riesgo de anomalías de la conducción
- Fase maníaca
- Hepatopatía grave
- Epilepsia, ya que los ADT reducen el umbral de las crisis
- Pacientes que toman otros fármacos anticolinérgicos, alcohol o epinefrina, ya que los ADT potencian sus efectos.

La lidocaína está contraindicada en combinación con ADT, debido a una interacción farmacológica potencialmente mortal.

Efectos adversos: aunque los ADT son un tratamiento eficaz para la depresión, sus efectos adversos pueden reducir el cumplimiento y la aceptación del tratamiento por parte de los pacientes. Los efectos secundarios son los siguientes:

- Efectos bloqueantes muscarínicos, como sequedad de boca, visión borrosa y estreñimiento
- Efectos bloqueantes α -adrenérgicos, que provocan hipotensión postural
- Bloqueo de la captación de noradrenalina en el corazón, aumentando el riesgo de arritmias
- Efectos bloqueantes de histamina, lo que provoca sedación
- Aumento de peso.

Los ADT son relativamente peligrosos en caso de sobredosis. Los pacientes acuden con confusión, síntomas maníacos y arritmias potencialmente mortales debido a las propiedades cardiotoxícas del fármaco.

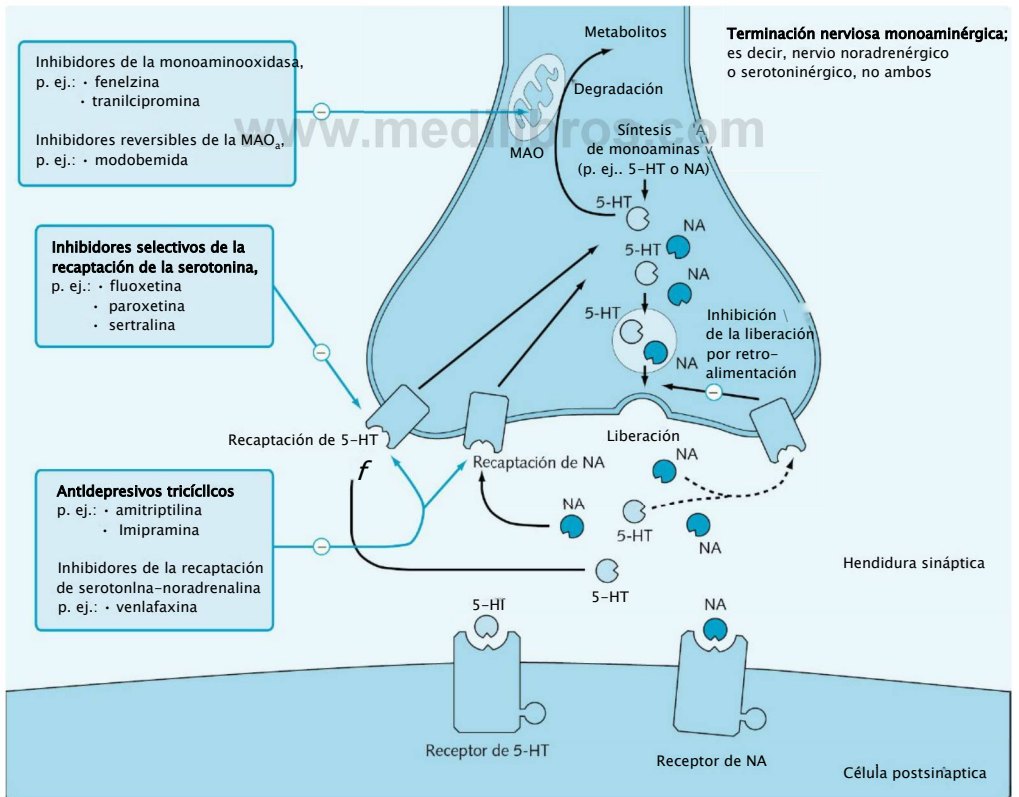


Fig. 5.8 Lugar de acción de las clases principales de fármacos utilizados para tratar la depresión unipolar. (5-HT, 5-hidroxitriptamina [serotonina]; A/IAO, monoaminoxidasa; NA, noradrenalina.)

Notas terapéuticas: ningún ADT tiene una actividad antidepressiva mayor que los demás, y la elección del fármaco está determinada normalmente por unos efectos secundarios más aceptables o deseados. Por ejemplo, los fármacos con acciones sedantes, como la amitriptilina o la trimipramina, son los ADT de elección para pacientes con estados de agitación o ansiedad. El ADT más moderno es la lofepramina, que provoca menos efectos secundarios antimuscarínicos y es menos peligroso en caso de sobredosis.

Los efectos terapéuticos tardan 2-3 semanas en desarrollarse. Los ADT deben retirarse lentamente.



Interacción farmacológica peligrosa

Antidepresivos tricíclicos + lidocaína = toxicidad

Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS)

Los ISRS son la clase de antidepresivos introducida más recientemente. La fluoxetina es un ISRS. Otros ejemplos son el citalopram, la fluvoxamina, la paroxetina y la sertralina.

Mecanismo de acción: los ISRS actúan con una elevada especificidad, ejerciendo una inhibición potente de la recaptación por las terminaciones nerviosas de la serotonina en la hendidura sináptica, mientras que tienen efectos solo mínimos sobre la recaptación de noradrenalina (v. fig. 5.8). Bloquean los transportadores de serotonina, que pertenecen a la clase de transportadores acoplados a Na⁺/K⁺-ATPasa.

Contraindicaciones: los ISRS no deben usarse con inhibidores de la MAO, ya que la combinación puede causar un síndrome serotoninérgico potencialmente mortal de hipertermia y colapso cardiovascular.

Efectos adversos: el perfil de los efectos adversos de los ISRS es mucho mejor que el de los ADT y los inhibidores de la MAO, ya que no presentan interacciones con aminas, ni acciones anticolinérgicas, bloqueo adrenérgico o efectos tóxicos en caso de sobredosis. Sin embargo, los efectos adversos, causados por sus efectos en los nervios serotoninérgicos de todo el organismo, son los siguientes: náuseas, diarrea, insomnio, ansiedad y agitación. A veces, la disfunción sexual que pueden producir es un problema.

Notas terapéuticas: los ISRS tienen una eficacia parecida a la de los ADT. Sus ventajas clínicas y la ausencia de efectos secundarios son la causa de su popularidad. Los ISRS son los antidepresivos más prescritos en la actualidad.

Inhibidores de la recaptación de la serotonina-noradrenalina

La venlafaxina es el antidepresivo de tipo inhibidor de la recaptación de serotonina-noradrenalina (IRSN) más utilizado.

Mecanismo de acción: los IRSN potencian la actividad neurotransmisora en el SNC, al bloquear al transportador encargado de la recaptación de la norepinefrina y la serotonina (v. fig. 5.8).

Contraindicaciones: las interacciones farmacológicas de los IRSN son muy parecidas a las de los ISRS, si bien

hay que tener más cuidado con los pacientes hipertensos, ya que la venlafaxina eleva la presión arterial.

Efectos adversos: los efectos adversos de los IRSN son parecidos a los de los ISRS, pero menos frecuentes.

Notas terapéuticas: los efectos farmacológicos de la venlafaxina son parecidos a los de los ADT, pero los efectos adversos son menores, porque tienen poca afinidad por los receptores colinérgicos e histaminérgicos, así como los α -adrenérgicos.

Inhibidores de la MAO

Ejemplos de inhibidores irreversibles de la MAO son los siguientes: la fenelzina, la tranilcipromina y la isocarboxazida, mientras que la moclobemida es un ejemplo de inhibidores reversibles de la MAO_A (IRMA).

Mecanismo de acción: los inhibidores de la MAO bloquean la acción de la MAO_A y la MAO_B, que son enzimas neuronales que metabolizan las monoaminas (noradrenalina, 5-HT y dopamina) (v. fig. 5.8). La MAO tiene dos isoformas principales, MAO_A y MAO_B. La inhibición de la MAO_A se correlaciona con la eficacia antidepressiva. Se comercializan bloqueantes irreversibles no selectivos de la MAO_A y la MAO_B, y fármacos que inhiben reversiblemente la MAO_A.

Efectos adversos: pueden presentarse interacciones con los alimentos, como la «reacción al queso». Las MAO de la pared intestinal y del hígado normalmente degradan la tiramina ingerida en la dieta, pero, cuando se inhiben estas enzimas, la tiramina alcanza la circulación y provoca la liberación de la noradrenalina de los terminales nerviosos simpáticos, lo cual, a su vez, provoca un aumento intenso y potencialmente mortal de la presión arterial. Por lo tanto, los pacientes que reciben inhibidores de la MAO deben evitar alimentos ricos en tiramina, como el queso, la carne de caza y las bebidas alcohólicas. También deben evitarse los medicamentos que contienen aminas simpaticomiméticas (p. ej., medicamentos anticatarrales y descongestivos nasales). Los inhibidores de la MAO no son específicos y reducen el metabolismo de los barbitúricos, los opioides y el alcohol. Los efectos secundarios son los siguientes: estimulación del SNC, lo que provoca exdtadóny temblor; bloqueo simpático, lo que causa hipotensión postural; y bloqueo muscarínico, lo que causa sequedad de boca y visión borrosa. La fenelzina puede ser hepatotóxica.

Notas terapéuticas: la respuesta al tratamiento puede retrasarse durante 3 semanas o más. Se dice que los parientes con fobias o con depresión con características atípicas, hipocondríacas o histéricas son los que responden mejor a los inhibidores de la MAO. Debido a las restricciones alimentarias y farmacológicas esbozadas anteriormente, los inhibidores de la MAO se reservan, principalmente, para la depresión refractaria a otros antidepresivos y tratamientos.

Antidepresivos atípicos

Ejemplos de antidepresivos atípicos son los siguientes: la reboxetina, la mirtazapina y el triptófano.

Mecanismo de acción: la reboxetina es un inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina, que aumenta la concentración de este mediador en la hendidura sináptica. La mirtazapina tiene una actividad bloqueante

de los receptores a_2 adrenérgicos, lo que puede aumentar la cantidad de noradrenalina en la hendidura sináptica al actuar en los autorreceptores a_2 , que son inhibidores en las terminaciones nerviosas noradrenérgicas centrales. El triptófano es un aminoácido precursor de la serotonina.

Contraindicaciones: las contraindicaciones de los antidepressivos atípicos son parecidas a las de los ADT.

Efectos adversos: los antidepressivos atípicos provocan, en general, menos efectos secundarios autónomos y son menos peligrosos en caso de sobredosis, debido a su menor cardiotoxicidad en comparación con los ADT. La mirtazapina puede causar agranulocitosis. El triptófano se asocia al síndrome de migraña eosinófila.

Notas terapéuticas: la mirtazapina es sedante y, por lo tanto, se utiliza en la depresión cuando se desea un cierto grado de sedación. Ni la reboxetina ni la mirtazapina son fármacos utilizados actualmente como primera línea para el tratamiento de la depresión. El uso del triptófano requiere la supervisión de un especialista, debido al efecto adverso comentado anteriormente.

Trastorno afectivo bipolar

El trastorno afectivo bipolar se presenta con estados de ánimo y comportamientos que varían entre la depresión y la manía y, por lo tanto, también se conoce como trastorno maniaco depresivo.

El trastorno afectivo bipolar aparece en edades más tempranas que la depresión unipolar, y tiende a ser hereditario. Afecta al 1% de la población y puede ir asociado a fenómenos psicóticos.

APUNTES Y SUGERENCIAS

La manía apenas existe en cuadros aislados sin depresión, motivo por el cual este trastorno se denomina trastorno afectivo bipolar.

Tratamiento de los trastornos afectivos bipolares

El trastorno afectivo bipolar se trata con una combinación de estabilizadores del estado de ánimo y antidepressivos, y, en ocasiones, antipsicóticos. Los estabilizadores del estado de ánimo son los siguientes: litio y carbamazepina.

Litio

El litio se administra como carbonato de litio y es el estabilizador del estado de ánimo más utilizado. Presenta actividad antimaniaca y antidepressiva.

Mecanismo de acción: el mecanismo de acción del litio es desconocido, pero probablemente implica la modulación de vías de segundos mensajeros AMPc e inositol trifosfato (IP₃). Se sabe que inhibe la vía utilizada para la recaptación del inositol para la resíntesis de polifosfoinositoles. Puede que ejerza su efecto reduciendo las concentraciones de lípidos,

que son importantes para la transducción de una señal secundaria en el encéfalo.

Indicaciones: las sales de litio se utilizan principalmente en la profilaxis y tratamiento del trastorno afectivo bipolar, pero también en la profilaxis y tratamiento de la manía aguda y en la profilaxis de la depresión recurrente resistente.

Contraindicaciones: algunos fármacos pueden interactuar aumentando la concentración plasmática de litio y, por lo tanto, deben evitarse. Tales fármacos son los siguientes: antipsicóticos, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), diuréticos y fármacos cardiológicos. El litio se excreta por vía renal y, en consecuencia, se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia renal.

Efectos adversos: el litio tiene una semivida plasmática larga y un margen terapéutico estrecho; por lo tanto, los efectos secundarios son frecuentes y es esencial vigilar la concentración plasmática. Los efectos secundarios precoces son los siguientes: sed, náuseas, diarrea, temblor y poliuria; mientras que los efectos secundarios tardíos son los siguientes: aumento de peso, edema, acné, diabetes insípida nefrótica y hipotiroidismo. Los efectos secundarios y los efectos de la sobredosis (concentración sérica > 2-3 mmol/l) consisten en vómitos, diarrea, temblor, ataxia, confusión y coma.

Notas terapéuticas: la vigilancia estricta después de iniciar el tratamiento es esencial.

Carbamazepina

La carbamazepina es tan eficaz como el litio en la profilaxis del trastorno afectivo bipolar y la manía aguda, en particular en el trastorno afectivo bipolar de alternancia rápida.

Mecanismo de acción: la carbamazepina es un agonista GABA, y esta puede ser la base de sus propiedades antimaniacas. Se desconoce la importancia de su efecto en la estabilización del sodio neuronal y sobre los canales del calcio.

Efectos adversos: somnolencia, diplopia, náuseas, ataxia, erupción cutánea y cefalea, trastornos sanguíneos, como agranulocitosis y leucopenia, e interacciones farmacológicas con el litio, los antipsicóticos, los ADT y los inhibidores de la MAO. Se pueden afectar muchos otros fármacos como consecuencia del efecto de la carbamazepina en la inducción de enzimas hepáticas. La intoxicación aguda se asocia a diplopia, ataxia, clono, temblor y sedación.

Notas terapéuticas: al inicio del tratamiento con carbamazepina, se debe vigilar su concentración plasmática para establecer la dosis adecuada de mantenimiento.

TRASTORNOS PSICÓTICOS

Los trastornos psicóticos se caracterizan por un estado mental en el que el sujeto pierde el contacto con la realidad, incluyendo varias anomalías de la percepción, el pensamiento y las ideas.

Las enfermedades de tipo psicótico son las siguientes:

- Esquizofrenia
- Trastorno esquizoafectivo
- Trastornos con ideas delirantes

- Algunas enfermedades que cursan con depresión y manía.

Los neurolepticos, o antipsicóticos, son fármacos utilizados en el tratamiento de los trastornos psicóticos.

Esquizofrenia

Epidemiología

La esquizofrenia se desarrolla típicamente en personas de 15-45 años de edad. Se presenta con una incidencia relativamente estable entre las diversas culturas y afecta al 1% de la población, con una mayor proporción de varones afectados.

Síntomas y signos

La esquizofrenia es una enfermedad psicótica que se caracteriza por muchos síntomas que afectan al pensamiento, a la percepción, a la emoción y a la voluntad.

Los síntomas se clasifican en dos grupos (positivos y negativos), y pueden tener causas subyacentes diferentes.

Los síntomas positivos son los siguientes:

- Ideas delirantes: creencias personales falsas que se mantienen con una convicción absoluta.
- Alucinaciones: percepciones falsas en ausencia de un estímulo externo real. Con mayor frecuencia son de tipo auditivo (se oyen voces), y se presentan en el 60-70% de los pacientes con esquizofrenia, pero también pueden ser visuales, táctiles u olfativas.
- Alienación del pensamiento y pensamiento alterado: los pacientes creen que sus pensamientos están bajo el control de una entidad exterior (como los alienígenas o el MIS). Este tipo de creencia es frecuente, y los procesos de pensamiento resultan, a menudo, incomprensibles.

Los síntomas negativos son los siguientes:

- Alogia: restricción de la cantidad de habla espontánea.
- Aplanamiento afectivo: pérdida de la capacidad de experimentar y de expresar normalmente las emociones.
- Retraimiento social.
- Anhedonia: incapacidad de experimentar placer.
- Apatía: descenso de la energía, el interés y la respuesta a los estímulos.
- Déficit de atención: falta de atención en el trabajo o en las relaciones.

La distinción entre síntomas positivos y negativos en la esquizofrenia es importante, ya que los fármacos neurolepticos tienden a ser más eficaces en los primeros, mientras que los segundos son bastante resistentes al tratamiento y comportan un pronóstico peor.

Teorías de la esquizofrenia

La causa de la esquizofrenia sigue siendo un misterio. A este respecto, cualquier teoría debe tener en cuenta la importancia, aunque no constante, tendencia hereditaria (concordancia del 50% en gemelos monocigotos), así como los factores ambientales conocidos que predisponen a su desarrollo.

Se han propuesto muchas hipótesis para explicar las manifestaciones de la esquizofrenia utilizando

los neurotransmisores en el encéfalo. En particular, el posible papel de una actividad dopaminérgica excesiva ha atraído una atención considerable. Los datos que apoyan esta teoría son los siguientes:

- La mayoría de los fármacos antipsicóticos bloquean los receptores dopaminérgicos, siendo su dosis, en la práctica clínica, proporcional a la capacidad de bloquear los receptores D₂.
- Los estudios con ligandos mediante tomografía computarizada mediante emisión de fotón único (SPECT) demuestran que hay un número mayor de receptores D₂ en el núcleo *accumbens* de los pacientes con esquizofrenia.
- Los síntomas psicóticos pueden inducirse administrando fármacos que aumenten la actividad dopaminérgica, como algunos de los antiparkinsonianos.

Sin embargo, hay muchos otros datos que la teoría dopaminérgica no puede explicar. Las investigaciones actuales indican la posible participación de otros neurotransmisores en la esquizofrenia, como 5-HT, GABA y glutamato. Aunque la teoría de la dopamina no puede explicar muchas de las características y hallazgos de la esquizofrenia, el tratamiento farmacológico utilizado en estos momentos (neurolepticos típicos) se dirige a la transmisión dopaminérgica (fig. 5.9).

COMUNICACIÓN

El Sr. Sarhan es un cartero de 28 años de edad que fue encontrado a las 5 de la mañana de pie ante el puente de Londres, gritando «¡A la libertad se llega volando!». Anteriormente, le habían visto deambular erráticamente, arrojando una bolsa con sus cartas al río Támesis. La policía logró sujetarle justo antes de que saltara, y le llevó al servicio de urgencias. Le atiende el psiquiatra de guardia. El Sr. Sarhan está muy agitado y grita: «¡Me dieron el poder de volar, déjenme probar, puedo hacerlo, no me roben mis poderes, váyanse!». La exploración del estado mental apoya el diagnóstico de esquizofrenia. La anamnesis se obtiene a través de los padres, quienes informan de que el paciente se ha mostrado más activo y con un comportamiento más extraño en el último año, pero pensaban que se debía al estrés. Poco después de su ingreso, comenzó a increpar y a empujar al personal con la intención de marcharse, a pesar de que no le dejaban. Por lo tanto, se le tranquilizó inmediatamente con haloperidol y fue ingresado al amparo de una orden judicial.

Tratamiento de la esquizofrenia

El tratamiento de la esquizofrenia, y de todas las demás enfermedades psicóticas, implica utilizar medicamentos antipsicóticos: los fármacos neurolepticos. Estos fármacos consiguen una mejoría general de todos los síntomas

Fig. 5.9 Clases de receptores de dopamina.

Tipo	2 ^o mensajero y efectos celulares	Localización en el SNC y función propuesta
D ₁	Aumento del AMPc	Inhibición principalmente postsináptica Sus funciones no están claras
D ₂	Disminución del AMPc, aumento de conductancia de K ⁺ disminución de la conductancia de Ca ²⁺	Inhibición principalmente presináptica de la síntesis o liberación de dopamina en los sistemas nigroestriados, mesolímbicos y tuberoinfundibulares La afinidad de los neurolepticos por los receptores D ₂ se correlaciona con la potencia antipsicótica
D ₃	Desconocidos	Se localizan principalmente en estructuras límbicas y corticales relacionadas con las funciones cognitivas y la conducta emocional No está claro si los efectos antipsicóticos de los neurolepticos están mediados por el tipo D ₃
D ₄	Desconocidos	Similar al tipo D ₃ ; la clozapina tiene una afinidad particular por los receptores D ₄

AMPc, adenosín monofosfato cíclico; SNC, sistema nervioso central.

positivos de la esquizofrenia, aunque no está tan clara su eficacia en el tratamiento de la esquizofrenia crónica con síntomas negativos.

Mecanismo de acción: los fármacos antipsicóticos tienen estructuras variadas y se pueden clasificar en varias clases (fig. 5.10; v. fig. 5.9). Entre los neurolepticos típicos, existe una correlación importante entre la potencia clínica y la afinidad por los receptores D₂.

Los neurolepticos tardan días o semanas en actuar, lo que indica que los efectos secundarios (p. ej., aumento del número de receptores D₂ en la estructura límbica) pueden ser más importantes que el efecto directo del bloqueo del receptor D₂.

La mayoría de los neurolepticos también bloquea otros receptores monoaminérgicos, lo que a menudo es la causa de algunos de los efectos secundarios de esos fármacos.

La distinción entre los fármacos típicos y atípicos no está claramente definida, pero se basa, en parte, en la incidencia de efectos secundarios motores extrapiramidales y, en parte,

en la especificidad por los receptores. Los neurolepticos atípicos son menos propensos a producir trastornos motores respecto a otros fármacos, y sus perfiles farmacológicos tienden a ser distintos con respecto a dopamina y a su especificidad por otros receptores.

Via de administración: todos los neurolepticos se pueden administrar por vía oral, aunque algunos de los fármacos típicos pueden administrarse por vía intramuscular, lo que prolonga su liberación y facilita el cumplimiento terapéutico.

Neurolepticos típicos

Fenotiazinas

Esta clase de compuestos se divide, a su vez, en tres grupos según el tipo de cadena lateral unida a la estructura raíz (el anillo fenotiazina) (v. fig. 5.10). Los patrones de efectos secundarios varían en función de las distintas cadenas laterales:

Fig. 5.10 Clases de fármacos neurolepticos.

Clase	Clasificación química	Ejemplos
Antipsicóticos típicos	Fenotiazinas: con cadena lateral propilamínica con cadena lateral piperidínica con cadena lateral piperazínica Butirofenonas Tioxantenos	Clorpromazina Tioridazina Flufenazina Haloperidol Flupentixol
Antipsicóticos atípicos	Dibenzodiazepinas Bloqueantes de dopamina/5-HT: difenilbutilpiperidinas benzamidias sustituidas benzixasoles	Clozapina, olanzapina Pimozida Sulpirida Risperidona

5-HT, 5-hidroxitriptamina.

- Las cadenas laterales de propilamina, como en la clorpromazina, producen sedación intensa, bloqueo muscarínico moderado y trastorno motor moderado. Estos fármacos están indicados para pacientes violentos, debido a su efecto sedante.
- Las cadenas laterales de piperidina, como en la tioridazina, producen una sedación moderada, bloqueo muscarínico intenso y pocos trastornos motores. Por todo ello, estos fármacos están indicados en ancianos.
- Las cadenas laterales de piperazina, como en la flufenazina, producen poca sedación, escaso bloqueo muscarínico y una importante alteración motora. Estos fármacos están contraindicados en ancianos, debido a sus efectos motores.

Butirofenonas y tioxantenos

Los grupos de compuestos butirofenonas y tioxantenos tienen el mismo perfil de sedación leve, escaso bloqueo muscarínico e incidencia alta de trastornos motores.

Un ejemplo de butirofenona es el haloperidol, mientras que el flupentixol es un ejemplo de tioxanteno.

Neurolépticos atípicos

Dibenzodiazepinas

Las dibenzodiazepinas, como la clozapina y la olanzapina, tienen una afinidad baja por el receptor D_2 y una afinidad alta por los receptores $5-HT_1$.

Indicaciones: en el Reino Unido y en EE. UU., los neurolépticos atípicos están indicados solo en los casos crónicos refractarios a otros fármacos o con trastornos motores importantes. Esta indicación se debe al riesgo del 1% de neutropenia potencialmente mortal en los pacientes que reciben estos fármacos.

Efectos adversos: la clozapina tiene una incidencia baja de efectos adversos motores debido a su baja afinidad por el receptor D_2 . Los efectos secundarios de las dibenzodiazepinas son los siguientes: hipersalivación, sedación, aumento de peso, taquicardia e hipotensión.

Notas terapéuticas: la olanzapina es similar a la clozapina, si bien comporta un riesgo menor de provocar agranulocitosis.

Bloqueantes dopaminérgicos/5-HT

Ejemplos de bloqueantes de dopamina y 5-HT son las difenilbutilpiperidinas (p. ej., la pimozida y la sulpirida) y los benzoxasoles (p. ej., la risperidona).

La sulpirida y el fármaco más moderno, pimozida, muestran una selectividad alta por los receptores D_2 respecto a los receptores D_1 u otros receptores de neurotransmisores. Ambos fármacos son eficaces en el tratamiento de la esquizofrenia, pero se atribuye a la sulpirida una tendencia menor a causar efectos adversos motores. La pimozida es parecida, aparentemente, a los fármacos neurolépticos convencionales, pero con una duración de acción más prolongada, lo que permite su administración una vez al día.

Los benzoxasoles, como la risperidona, muestran una afinidad alta por los receptores 5-HT y una afinidad menor por los receptores D_2 . Con esta clase de fármacos, los efectos

secundarios motores extrapiramidales son menos frecuentes que con los neurolépticos «clásicos».

El fumarato de quetiapina es una dibenzotiazepina y actúa como antagonista de los receptores D_1 , D_2 , 5-HT $_{1A}$ y 5-HT $_2$.

El aripiprazol parece ejercer sus efectos antipsicóticos principalmente por *agonismo parcial* en el receptor D_2 . También es un agonista parcial en el receptor 5-HT $_{1A}$ y, como los demás antipsicóticos atípicos, presenta un perfil antagonista en el receptor 5-HT $_{3A}$, así como una afinidad moderada por los receptores histamínicos y α -adrenérgicos.

La zotepina es bastante eficaz frente a los síntomas negativos de la esquizofrenia. Se cree que este efecto se debe a su inhibición de la captación de la noradrenalina. También posee una afinidad elevada por los receptores de dopamina D_1 y D_2 , y afecta a los receptores 5-HT 1 , 5-HT $_{2\alpha}$, 5-HT $_{6}$ y 5-HT $_7$.

Efectos adversos de los neurolépticos

Los fármacos neurolépticos provocan varios efectos adversos (fig. 5.11), que, en su mayoría, se pueden deducir de sus acciones farmacológicas, como la alteración de las vías dopaminérgicas (la acción principal de la mayoría de los neurolépticos) y el bloqueo de los receptores de monoaminas y de otros tipos, como los muscarínicos, los α -adrenérgicos y los receptores de la histamina.

Además, cada fármaco puede causar reacciones inmunitarias y posee un perfil de efectos secundarios que es característico.

Efectos adversos en las vías dopaminérgicas

En el encéfalo hay tres vías dopaminérgicas principales (fig. 5.12):

- Vías dopaminérgicas mesolímbicas y/o mesocorticales, que discurren desde grupos de células en el mesencéfalo hasta el núcleo *accumbens* y la amígdala. Estas vías afectan al pensamiento y a la motivación.
- Vías dopaminérgicas nigroestriadas, que discurren desde el mesencéfalo hasta los núcleos caudales. Estas vías son importantes para el control fino de los movimientos.

Fig. 5.11 Efectos adversos de los neurolépticos.

- **Efectos neurológicos agudos:** distonía aguda, acatisia, Parkinson
- **Efectos neurológicos crónicos:** disclinesas tardías, distonias tardías
- **Efectos neuroendocrinos:** amenorrea, galactorrea, infertilidad
- **Reacciones idiosincrásicas:** síndrome neuroléptico maligno
- **Efectos anticolinérgicos:** sequedad de boca, visión borrosa, estreñimiento, retención urinaria, fracaso de la eyaculación
- **Efectos antihistamínicos:** sedación
- **Efectos antiadrenérgicos:** hipotensión, arritmias
- **Otros:** fotosensibilidad, hipersensibilidad al calor, ictericia colestásica, pigmentación de la retina

Reproducido a partir de Page et al., 2006.

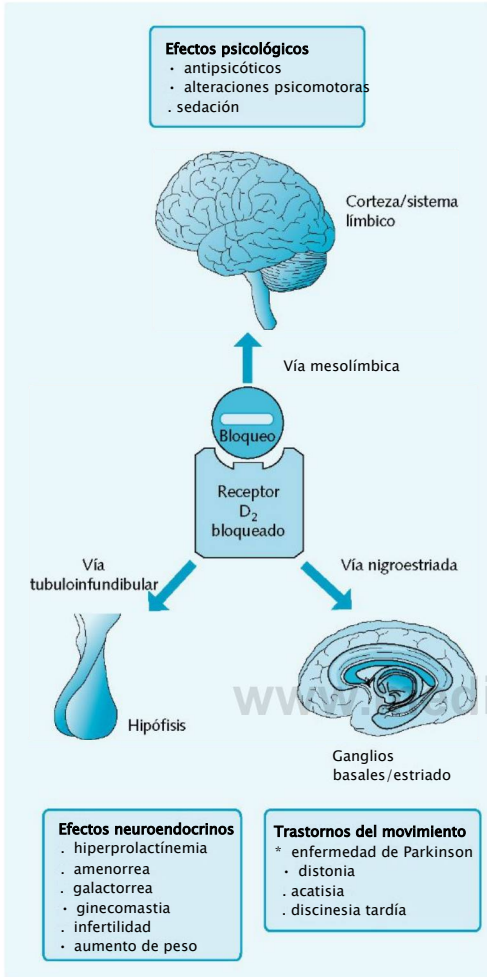


Fig. 5.12 Efecto del bloqueo del receptor D₂ de la dopamina en las vías dopaminérgicas del encéfalo.

- Neuronas tuberoinfundibulares, que discurren desde el hipotálamo hasta la hipófisis, cuyas secreciones regulan.

El antagonismo de los receptores dopaminérgicos interfiere con el funcionamiento normal de esas vías, provocando tanto efectos secundarios como el efecto antipsicótico deseado. Este antagonismo es la causa de los efectos secundarios más graves asociados al uso de neurolepticos, que son los siguientes:

- Efectos psicológicos: se deben al bloqueo de receptores D₂ de la vía mesolímbica o mesocortical.
- Trastornos del movimiento: se deben al bloqueo del receptor D₂ de las vías nigroestriadas.

- Trastornos neuroendocrinos: se deben al bloqueo del receptor D₂ de la vía tuberoinfundibular.

Se cree que los neurolepticos típicos ejercen sus efectos antipsicóticos mediante el antagonismo dopaminérgico de la vía mesocortical mesolímbica. Sin embargo, como efectos secundarios de la inhibición dopaminérgica mesolímbica y mesocortical, es frecuente encontrar sedación y deterioro funcional.

El bloqueo de los receptores dopaminérgicos en los ganglios basales (cuerpo estriado) provoca, a menudo, dificultad respiratoria y trastornos del movimiento incapacitantes. Se producen dos tipos principales de trastornos motores. Los síntomas reversibles de tipo Parkinson (temblor, rigidez y acinesia) se tratan mediante reducción de la dosis, fármacos anticolinérgicos o cambiando a un neuroleptico atípico. Meses o años después de comenzar el tratamiento neuroleptico, se presenta una discinesia tardía de desarrollo lento, a menudo irreversible, y que se manifiesta como movimientos involuntarios de la cara, tronco y extremidades. Puede ser consecuencia de la proliferación o la sensibilización de los receptores dopaminérgicos. Su incidencia es impredecible y afecta, aproximadamente, al 20% de los pacientes que toman neurolepticos a largo plazo. El tratamiento fracasa, en general. Los neurolepticos atípicos más modernos tienen menos probabilidades de inducir discinesia tardía.

Al reducir la retroalimentación negativa en la hipófisis anterior, se puede provocar un exceso de secreción de prolactina (hiperprolactinemia), que da lugar a ginecomastia, galactorrea, irregularidades menstruales, impotencia y aumento de peso en algunos pacientes (v. fig. 5.12).

Efectos adversos derivados del bloqueo no selectivo de receptores

Los efectos adversos de los neurolepticos derivados del bloqueo no selectivo de los receptores son los siguientes:

- Efectos anticolinérgicos debidos al bloqueo de los receptores muscarínicos, como sequedad de boca, retención urinaria, estreñimiento, visión borrosa, etc.
- Efectos adversos debidos al bloqueo de receptores α -adrenérgicos. Muchos neurolepticos pueden bloquear receptores α -adrenérgicos y causar hipotensión postural.
- Efectos adversos debidos al bloqueo de los receptores de la histamina. El antagonismo de los receptores centrales H₁ de la histamina contribuye a la sedación.

Efectos adversos de algunos fármacos concretos o debidos a reacciones inmunitarias

La clozapina (fármaco neuroleptico) puede causar neutropenia debido a la toxicidad en la médula ósea, mientras que la pimozida puede causar muerte súbita como consecuencia de una arritmia cardíaca.

Las reacciones inmunitarias a los fármacos neurolepticos son las siguientes: dermatitis, erupción cutánea, fotosensibilidad y urticaria, que son más frecuentes con las fenotiazinas, que también pueden producir depósitos en la córnea y el cristalino.

Síndrome neuroleptico maligno: es el efecto adverso de los neurolepticos que produce más mortalidad. Se trata

de una reacción idiosincrásica de fisiopatología desconocida. Los síntomas son los siguientes: fiebre, trastorno motor extrapiramidal, rigidez muscular y coma. Debe administrarse un tratamiento de urgencia.

APUNTES Y SUGERENCIAS

Los neurolépticos tienen muchos efectos secundarios, algunos relacionados y otros no relacionados con su mecanismo de acción principal (antagonismo de los receptores dopaminérgicos). Debes conocerlos muy bien, ya que se trata de un tema habitual en los exámenes.

iniciales (más pequeñas). La tolerancia es un fenómeno que se desarrolla con la administración crónica de una sustancia.

Son muchos los mecanismos diferentes que pueden dar lugar a la tolerancia, si bien no se conocen con detalle. Son los siguientes:

- Disminución del número de receptores
- Variaciones en los receptores
- Agotamiento de los mediadores o transmisores biológicos
- Aumento de la degradación metabólica (inducción enzimática)
- Adaptación fisiológica.

Abstinencia

Abstinencia es el término que se utiliza para describir el síndrome de efectos causados al interrumpir la administración de un fármaco y que es consecuencia de las variaciones en el equilibrio (neuro)fisiológico inducido por la presencia del fármaco o droga.

DROGADICCIONES

Definiciones

Drogadicción

La drogadicción se define como el uso de drogas que provocan daño físico o mental real a una persona o a la sociedad, o de sustancias que son ilegales. Por lo tanto, la drogadicción comprende sustancias como el alcohol, la nicotina y la prescripción excesiva y nociva de tranquilizantes, además del consumo de otras sustancias más claramente ilegales, como el éxtasis o las anfetaminas.

Sustancias de abuso

Las sustancias que presentan un potencial importante de abuso pertenecen a muchas categorías farmacológicas distintas. Pueden utilizarse en terapéutica, y pueden ser ilegales o legales (fig. 5.13). Las sustancias controladas se clasifican en tres clases (fig. 5.14).

Farmacodependencia y drogodependencia

La drogodependencia se define como la necesidad compulsiva de consumir una droga reiteradamente o un fármaco (farmacodependencia), provocándose un gran sufrimiento si se corta el consumo. Todas las sustancias que provocan dependencia tienen efectos gratificantes (que es el motivo por el que se consumen), pero también tienen efectos desagradables, a menudo cuando la sustancia se metaboliza y se excreta.

La dependencia implica la existencia de factores psicológicos, además de aspectos físicos, que no son mutuamente excluyentes. En la mayoría de las personas dependientes se aprecia una mezcla de ambos. La dependencia psicológica se produce cuando predominan los efectos gratificantes (refuerzo positivo), provocando la compulsión para continuar tomando la droga. La dependencia física se produce cuando el sufrimiento que provoca interrumpir el consumo (refuerzo negativo) es el motivo principal para continuar tomándolo, es decir, para evitar el síndrome de abstinencia.

Tolerancia

La tolerancia se define como la necesidad de aumentar progresivamente la dosis de un fármaco o una droga para mantener el efecto que se producía con las dosis

Fig. 5.13 Drogas con potencial alto de abuso.

Clase de droga	Ejemplos
Estimulantes centrales	Cocaína Anfetaminas MDMA (éxtasis) Nicotina
Depresores centrales	Alcohol Benzodiazepinas Barbitúricos
Analgésicos opioides	Morfina Heroína (diacilmorfina) Metadona
Cannabinoides	Cannabis Tetrahidrocannabinoles (THC)
Alucinógenos	LSD Mescalina Psilocibina
Anestésicos disociativos	Ketamina Fenciclidina

LSD, dietilamida del ácido lisérgico; MDMA, metilendioxi metanfetamina.

Fig. 5.14 Clases de sustancias controladas.

Drogas		
Clase A	Clase B	Clase C
Cocaína MDMA (éxtasis) Diacetilmorfina (heroína) y otros opioides potentes Dietilamida del ácido lisérgico (LSD), sustancias de clase B cuando se preparan para ser inyectadas Otros	Anfetaminas Barbitú ricos Algunos opioides débiles Otros	Benzodiazepinas Cannabis Esferoides andrógenos y anabolizantes Gonadotropina coriónica humana Otros
MDMA, metilendioximetanfetamina.		

APUNTES Y SUGERENCIAS

Utiliza siempre el nombre químico correcto cuando se describen los fármacos de abuso, por ejemplo, anfetaminas en lugar de «anfetas» o «speed».

Estimulantes centrales

Anfetaminas

Otros nombres (argot): anfetas, speed.

Mecanismo de acción: las anfetaminas provocan tanto la liberación de monoaminas como la inhibición de su recaptación, especialmente de dopamina y noradrenalina, en las neuronas.

Vía de administración: las anfetaminas se administran por vía oral o se esnifan como polvo por vía nasal. En ocasiones se utilizan por vía intravenosa.

Efectos: aumento de la actividad motora, euforia y excitación, anorexia e insomnio, efectos simpaticomiméticos periféricos, como hipertensión e inhibición de la motilidad intestinal, y conducta estereotipada y psicosis, que se desarrollan con el uso prolongado.

Usos clínicos: el uso clínico de las anfetaminas se limita a la narcolepsia y a la hiperkinesia en niños. Ya no se recomiendan como depresores del apetito, debido a sus efectos adversos.

Tolerancia, dependencia y síndrome de abstinencia: la tolerancia a los efectos estimulantes simpaticomiméticos periféricos de las anfetaminas aparece con rapidez, pero mucho más lentamente que otros efectos, como la estimulación locomotriz. Las anfetaminas provocan una importante dependencia psicológica, pero no una dependencia física real. Después de interrumpir su uso crónico, el sujeto normalmente entrará en un sueño largo y profundo («rebote REM») y se despertará cansado, deprimido y hambriento. Este estado puede deberse a la depleción de los depósitos normales de monoaminas.

Efectos adversos: la toxicidad aguda de las anfetaminas provoca arritmias cardíacas, hipertensión y accidentes cerebrovasculares. La toxicidad crónica provoca psicosis paranoide, vasoconstricción, anoxia tisular en los lugares de inyección o de esnifado, y lesiones en el encéfalo del feto en desarrollo.

Cocaína

Otros nombres (argot): coca, nieve, crack.

Mecanismo de acción: la cocaína inhibe intensamente la recaptación de las catecolaminas en las neuronas noradrenérgicas y, por lo tanto, potencia en gran medida la actividad simpática.

Vía de administración: el clorhidrato de cocaína se esnifa normalmente por vía nasal. El crack es la base libre, que es más volátil y no se descompone con el calor. Por lo tanto, se puede fumar, produciendo un «subidón» breve y, a su vez, intenso.

Efectos: los efectos sobre la conducta producidos por la cocaína son similares a los producidos por las anfetaminas, como la euforia. La euforia puede ser muy importante, con una tendencia menor al comportamiento estereotipado y a las ideas delirantes paranoides.

Los efectos del clorhidrato de cocaína (que duran aproximadamente 1 h) no son tan duraderos como los de las anfetaminas, mientras que los que proporciona el crack son breves (minutos).

Usos clínicos: en la práctica clínica, los otorrinolaringólogos utilizan puntualmente en algunos casos la cocaína como anestésico tópico.

Tolerancia, dependencia y síndrome de abstinencia: la cocaína provoca una dependencia psicológica importante, pero no una dependencia física real. La abstinencia causa un deterioro importante del rendimiento motor, que se puede restaurar si se administra la droga.

Efectos adversos: la intoxicación aguda por cocaína provoca psicosis tóxica, arritmias cardíacas, hipertensión y accidentes cerebrovasculares. La toxicidad crónica provoca psicosis paranoide, vasoconstricción, anoxia tisular en los lugares de inyección o esnifado, así como lesiones encefálicas en el feto en desarrollo.

Metilendioximetanfetamina (MDMA)

Otros nombres (argot): éxtasis, E, galletas de discoteca, pastillas.

Mecanismo de acción: la MDMA es una anfetamina derivada que tiene un mecanismo de acción similar al de las anfetaminas (liberación de monoaminas, inhibición de la recaptación de monoaminas), actuando en las neuronas serotoninérgicas y potenciando la 5-HT.

Vía de administración: la MDMA se toma normalmente como una pastilla que contiene otros fármacos psicoactivos, como anfetaminas o ketamina.

Efectos: la MDMA posee propiedades mixtas estimulantes y alucinógenas, en especial en su forma pura. Es frecuente observar euforia, excitación y alteraciones de la percepción. La MDMA presenta un efecto que le es exclusivo: crear una sensación de empatía eufórica con la que se reducen las barreras sociales.

Usos clínicos: la MDMA no tiene aplicación clínica. Se ha aprobado su estudio en EE. UU. para su evaluación como tratamiento en personas con trastornos de la personalidad consistentes en retraimiento social.

Tolerancia, dependencia y síndrome de abstinencia: actualmente, se desconoce hasta qué punto la MDMA produce tolerancia y dependencia. El síndrome de abstinencia es similar al que se produce con las anfetaminas.

Efectos adversos: las consecuencias agudas más graves de la intoxicación por MDMA parecen ser hipertermia, agotamiento y deshidratación, causados indirectamente por la hiperexcitabilidad que se induce.

Nicotina

La nicotina se encuentra en los cigarrillos, los cigarros, el tabaco de pipa y el de mascar.

Mecanismo de acción: la nicotina ejerce sus efectos provocando una excitación del receptor nicotínico de la acetilcolina (nicAChR), con lo que se libera el neurotransmisor y se desensibiliza el nicAChR.

Vía de administración: la nicotina se inhala normalmente, aunque también puede masticarse.

Efectos: la nicotina tiene propiedades tanto estimulantes como relajantes. Fisiológicamente, la nicotina aumenta el estado de alerta, disminuye la irritabilidad y relaja el tono muscular esquelético. Los efectos periféricos debidos a la estimulación ganglionar son los siguientes: taquicardia, aumento de la presión arterial y descenso de la motilidad gastrointestinal

Usos clínicos: la nicotina no tiene uso clínico alguno.

Tolerancia, dependencia y síndrome de abstinencia:

la tolerancia a la nicotina se produce con rapidez, primero a los efectos periféricos, pero más tarde a los efectos centrales.

La nicotina provoca una gran adicción, con dependencia tanto física como psicológica. La abstinencia del tabaco provoca, a menudo, un síndrome de deseo compulsivo, irritabilidad, ansiedad y aumento del apetito durante aproximadamente 2-3 semanas.

Efectos adversos: la intoxicación aguda por nicotina provoca náuseas y vómitos. La intoxicación crónica causada por el tabaquismo provoca una morbilidad en el Reino Unido que es mayor que la de todas las demás drogas en conjunto, predisponiendo a las enfermedades siguientes, a menudo intensamente:

- Enfermedades cardiovasculares, como aterosclerosis, hipertensión y enfermedad coronaria.
- Cáncer de pulmón, de vejiga y de boca.
- Enfermedades respiratorias, como bronquitis, enfisema y asma.
- Retraso del crecimiento fetal.

La curación del tabaquismo con más éxito combina tratamientos psicológicos y farmacológicos.

Las opciones farmacológicas se basan, principalmente, en restituir la nicotina cuando el paciente ha dejado de fumar, con reducción gradual de la nicotina. El último fármaco que se ha utilizado para ayudar a abandonar el consumo de cigarrillos es el bupropión, un fármaco originalmente antidepresivo.

Medicamentos con nicotina

Mecanismo de acción: para sustituir a la nicotina contenida en los cigarrillos cuando el paciente ha dejado de fumar, se utilizan dosis medidas de nicotina para cubrir las necesidades físicas de nicotina. Las dosis de nicotina se van reduciendo gradualmente a lo largo de 10-12 semanas.

Vía de administración: oral (chicle y comprimidos sublinguales), transdérmica (parches), nasal (aerosol) e inhalada.

Indicaciones: adyuvante del abandono del tabaquismo.

Contraindicaciones: enfermedad cardiovascular grave, accidente cerebrovascular reciente, embarazo y lactancia materna.

Efectos adversos: náuseas, mareos, cefalea, síntomas catarrales o gripales, y palpitaciones.

Notas terapéuticas: los productos de nicotina se venden sin receta, pero los médicos pueden prescribirlos a los pacientes que intentan dejar de fumar.

Bupropión

Mecanismo de acción: el bupropión es un inhibidor selectivo de la recaptación neuronal de noradrenalina y dopamina. Se cree que reduce el deseo compulsivo y los síntomas de abstinencia de la nicotina.

Vía de administración: oral.

Indicaciones: adyuvante del abandono del tabaquismo.

Contraindicaciones: antecedentes de epilepsia y trastornos alimentarios, embarazo y lactancia materna.

Efectos adversos: sequedad de boca, trastornos gastrointestinales, insomnio, temblor y alteración de la concentración.

Notas terapéuticas: el bupropión se puede obtener en las farmacias. En algunos países está cubierto por el sistema de salud.

Depresores centrales

Etanol

Mecanismo de acción: el etanol, o alcohol, actúa de una forma muy similar a la de los anestésicos volátiles, como un depresor general del SNC. Los mecanismos celulares implicados pueden ser los siguientes: inhibición de la entrada de calcio, con lo que se reduce la liberación del transmisor, y potenciación de la transmisión inhibitoria del GABA.

Vía de administración: el etanol se administra por vía oral.

Efectos: los efectos más conocidos de la intoxicación por etanol varían desde el aumento de la autoconfianza y la descoordinación motora, hasta la inconsciencia y el coma. Los efectos periféricos son los siguientes: diuresis autolimitante y vasodilatación.

Usos clínicos: el etanol se utiliza como antídoto para la intoxicación por metanol.

Tolerancia, dependencia y síndrome de abstinencia: el etanol provoca tanto tolerancia como dependencia física y psicológica, de manera que 15.000 personas ingresan cada año en hospitales psiquiátricos por dependencia y psicosis alcohólica, y hasta el 20% de los varones ingresados en hospitales tienen una discapacidad relacionada con el alcohol.

El síndrome de abstinencia alcohólica se debe al efecto rebote del sistema nervioso después de adaptarse a la depresión causada por el alcohol. Este síndrome se produce en dos etapas:

- Estadio precoz (resaca), que es habitual y comienza 6-8 h después de dejar de beber. Consiste en temblor, náuseas, arcadas y sudoración.
- Estadio tardío (delirio alcohólico), que es mucho menos frecuente. Comienza 48-72 h después de dejar de beber. Consiste en delirio, temblor, alucinaciones y confusión.

El tratamiento de los síntomas tardíos de la abstinencia consiste en la sedación con clometiazol o con benzodiazepinas (como el clordiazepóxido). La clonidina también puede ser útil.

Efectos adversos: la intoxicación aguda de etanol provoca ataxia, nistagmo, coma, depresión respiratoria y muerte, mientras que la intoxicación crónica provoca neurodegeneración (potenciada por la carencia de vitaminas), demencia, daño hepático, pancreatitis, etc., y es frecuente que se acompañe de una enfermedad psiquiátrica, como una depresión o psicosis.

Benzodiazepinas

Mecanismo de acción: las benzodiazepinas ejercen sus efectos al potenciar la transmisión inhibitoria del GABA (v. pág. 74).

Vía de administración: las benzodiazepinas se administran por vía oral.

Efectos: los efectos de las benzodiazepinas son los siguientes: sedación, agitación y ataxia.

Usos clínicos: las benzodiazepinas se prescriben con mucha frecuencia como ansiolíticos e hipnóticos.

Tolerancia, dependencia y síndrome de abstinencia: las benzodiazepinas tienen un importante potencial de abuso, y el desarrollo de la tolerancia y la dependencia es frecuente.

Se puede presentar un síndrome físico de abstinencia en pacientes que reciben benzodiazepinas, incluso durante periodos cortos de tiempo. Los síntomas son los siguientes: ansiedad e insomnio de rebote con depresión, náuseas y alteraciones de la percepción, que pueden durar de semanas a meses.

Efectos adversos: los efectos adversos de la intoxicación aguda por benzodiazepinas son hipotensión y confusión. En caso de intoxicación crónica, se produce deterioro cognitivo.

COMUNICACIÓN

El Sr. Alrum es un empleado de banca de 45 años que vive solo. Acude al servicio de urgencias después de haberse caído en la carretera. El médico que realiza la exploración observa algunos cortes leves y hematomas en el brazo y la pierna derechas, pero también aprecia que el paciente desprende un intenso olor a alcohol. Al hablar con él, descubre que el Sr. Alrum ha perdido recientemente su empleo debido a su escaso rendimiento, y que presenta bajo estado de ánimo, desesperanza e impotencia. En el

momento de caerse, se dirigió a comprar algunas botellas de ron, ya que se había quedado sin bebida. Utiliza el cuestionario AUDIT, que confirma el diagnóstico de dependencia alcohólica. El Sr. Alrum ingresa para tratamiento. Se realiza un análisis de sangre que muestra una anemia macrocítica, elevación de la γ -glutamyl transferasa y de la alanina aminotransferasa (transaminasas hepáticas). Un par de horas después de la extracción de sangre, se encuentra al paciente en el extremo incorrecto de la sala, desorientado, sudoroso y tembloroso. Se le administra clordiazepóxido y después se reduce la dosis gradualmente durante 10 días para controlar sus síntomas de abstinencia.

Analgésicos opioides

APUNTES Y SUGERENCIAS

Los adictos a la heroína pueden tolerar dosis de 300–600 mg varias veces al día, lo que representa entre 30 y 60 veces la dosis normal necesaria para producir un efecto analgésico. Si se administra esta dosis a una persona que no es adicta, podría fallecer por depresión respiratoria.

Diacetilmorfina (heroína) y otros opioides

Otros nombres (argot): caballo, jaco, burro, carga, dama blanca.

Mecanismo de acción: los opioides tienen acción agonista en los receptores opioides (v. pág. 139).

Observa que el sentimiento de euforia y bienestar que producen los opioides potentes contribuye, indudablemente, a su actividad analgésica, ayudando a reducir la ansiedad y el estrés asociados al dolor. Este efecto también justifica el uso ilegal de estas sustancias por los adictos.

Vía de administración: los toxicómanos generalmente consumen los opioides por vía intravenosa, ya que así se produce la sensación de euforia más intensa («subidón»).

Efectos: los opioides producen sentimientos de euforia y de bienestar. Otros efectos se mencionan en la página 139.

Usos clínicos: los opioides se utilizan en analgesia para el dolor moderado e intenso.

Tolerancia, dependencia y síndrome de abstinencia: los adictos desarrollan con rapidez tolerancia a los analgésicos opioides, por lo que necesitan dosis cada vez mayores del fármaco para conseguir el mismo efecto.

La dependencia implica factores tanto psicológicos como físicos. La dependencia psicológica se basa en el refuerzo positivo que proporciona la euforia.

Existe un síndrome de abstinencia física perfectamente definido en los adictos después de suspender el consumo de opioides. Este síndrome comprende un conjunto

complejo de manifestaciones, como conducta irritable y, en ocasiones, agresiva, combinada con síntomas autonómicos, como fiebre, sudoración, bostezos, dilatación pupilar y piloerección, todo lo cual da a este cuadro su nombre coloquial de «mono». Los pacientes presentan un estrés intenso con intranquilidad y un deseo compulsivo por la droga. Los síntomas son máximos a los 2 días y desaparecen en su mayor parte en 7-10 días.

Tratamiento del síndrome de abstinencia: la metadona es un opiáceo de acción prolongada activo por vía oral que se utiliza para la deshabitación de los adictos a su droga. Los síntomas de abstinencia de este compuesto de acción más prolongada también son más prolongados, pero menos intensos que, por ejemplo, los de la heroína. El tratamiento consiste, normalmente, en reemplazar el opioide con metadona, seguido por la disminución progresiva de la dosis.

La donidina, un agonista de los receptores α_2 -adrenérgicos, inhibe la excitación de las neuronas del *locus ceruleus*, y es eficaz suprimiendo los síntomas del síndrome de abstinencia opioide, en especial las náuseas, los vómitos y la diarrea.

Efectos adversos: la intoxicación aguda por opioides causa el cuadro siguiente:

- Confusión, somnolencia y sedación. Después de la excitación inicial, se produce sedación y, por último, coma en caso de sobredosis.
- Respiración lenta y superficial, debida a la reducción de la sensibilidad del centro respiratorio al CO_2 .
- Vómitos: se deben a la estimulación de la zona gatillo de los quimiorreceptores.
- Efectos autónomos, como el temblor y la constricción pupilar.
- Broncoespasmo, rubor y dilatación arteriolar, debidos a la liberación de histamina.

La intoxicación aguda puede contrarrestarse utilizando un antagonista opioide, como la naloxona. Los efectos adversos de la toxicidad crónica producida directamente por opiáceos son de menor importancia (v. pág. 140).

Canabinoides

Cannabis

Hay dos formas de cannabis: la marihuana, que consiste en las hojas y flores secas de la planta del cáñamo indiano; y el hachís, que es la resina extraída de esa planta.

Otros nombres (argot): porro, hierba, costo, baretta, chocolate, alfalfa, cáñamo, maná, grifa.

Mecanismo de acción: la forma en que el cannabis ejerce sus efectos no se conoce con claridad, pero comprende efectos depresivos, estimulantes y psicomiméticos. El componente activo del cannabis es el D^9 -tetrahidrocannabinol (THC), aunque sus metabolitos, que también tienen actividad, pueden ser importantes.

Vía de administración: el cannabis normalmente se fuma, aunque también se puede ingerir.

Efectos: el cannabis tiene varios efectos:

- Subjetivamente, los usuarios se sienten relajados y ligeramente eufóricos.
- Se altera la percepción, con una aparente mayor agudeza de los estímulos sensoriales.
- Mayor apetito.

- Las acciones periféricas son las siguientes: vasodilatación, broncodilatación y reducción de la presión intraocular.

Usos clínicos: el uso del cannabis actualmente no está aprobado en el Reino Unido. Se está evaluando como tratamiento paliativo o para el alivio sintomático de algunas dolencias en EE. UU., por ejemplo, por el efecto antiemético del THC y su posible papel en el tratamiento de la esclerosis múltiple y del glaucoma.

Tolerancia, dependencia y síndrome de abstinencia: la tolerancia a cannabis se produce en un grado leve. No provoca una adicción peligrosa y solo se observan efectos moderados de abstinencia física y psicológica, como ansiedad o disforia leves y ligeros trastornos del sueño.

Efectos adversos: la intoxicación aguda por cannabis provoca confusión y alucinaciones, y la intoxicación crónica puede causar imágenes retrospectivas, pérdida de memoria y un «síndrome de desmotivación». Existe una clara correlación entre el consumo de cannabis y la esquizofrenia.

Drogas psicomiméticas o alucinógenas

Ejemplos de sustancias psicomiméticas son los siguientes: LSD, mescalina y psicilobina.

Nombres de la calle (argot): ácido, tripis, hongos alucinógenos.

Mecanismo de acción: no se conoce con detalle la forma en que el LSD, la mescalina y la psicilobina provocan las alteraciones de la percepción, pero parece que la serotonina está implicada. El LSD parece afectar a los sistemas serotoninérgicos, actuando en los autorreceptores inhibidores 5-HT_2 en las neuronas serotoninérgicas, lo que produce una disminución de sus descargas. Tampoco está claro si el LSD es un agonista, un antagonista o ambas cosas a la vez.

Vía de administración: las drogas psicomiméticas se administran por vía oral como líquidos, pastillas o papelinhas.

Efectos: las drogas psicomiméticas provocan una alteración muy importante de la percepción, con experiencias sensoriales vividas y anómalas combinadas con una sensación de euforia. Pueden presentarse alucinaciones, ideas delirantes y angustia, lo que se conoce como un «mal viaje», y puede llegar a ser una experiencia aterradora.

Usos clínicos: las drogas psicomiméticas no tienen uso clínico alguno.

Tolerancia, dependencia y síndrome de abstinencia: la tolerancia, la dependencia y el síndrome de abstinencia de las drogas psicomiméticas no son importantes.

Efectos adversos: la intoxicación aguda por drogas psicomiméticas provoca ideas delirantes o alucinaciones terroríficas, que pueden provocar accidentes o violencia. En la intoxicación crónica pueden presentarse imágenes retrospectivas (con recurrencia de las alucinaciones) mucho tiempo después del «viaje». También pueden presentarse otros síntomas psicóticos.

EPILEPSIA

La epilepsia es una enfermedad crónica en la que la crisis son consecuencia de una descarga anómala de alta frecuencia desde un grupo de neuronas, que comienza focalmente

y después se disemina en un grado variable para afectar a otras partes del encéfalo. En función del foco y de la diseminación de las descargas, las crisis se pueden clasificar como:

- Parciales (focales), que se originan en un foco específico y no se diseminan para afectar a otras áreas corticales.
- Generalizadas, que normalmente tienen un foco (a menudo en el lóbulo temporal) y después se diseminan hacia otras áreas.

Los diversos síndromes con epilepsia se pueden clasificar en función del tipo y patrón de las crisis, teniendo en cuenta las demás características clínicas (como la edad de inicio), la localización anatómica del foco y la etiología.

Tipos de síndromes epilépticos comunes

Los síndromes epilépticos son consecuencia de crisis generalizadas o de crisis focales (fig. 5.15).

Las crisis generalizadas implican una pérdida de conciencia y pueden ser convulsivas o no convulsivas:

- Tonicoclónicas (crisis de gran mal): crisis convulsivas generalizadas que se caracterizan por períodos de rigidez muscular tónica seguidos más tarde por sacudidas de todo el cuerpo (clono).
- Ausencias (epilepsia de pequeño mal): crisis generalizadas que se caracterizan por una alteración del estado de consciencia que dura menos de 10 s. Se producen más habitualmente en niños, en los que se pueden confundir con sueños diurnos.

El efecto de las crisis focales en el cuerpo depende de la localización del foco que produce las señales anómalas: por ejemplo, la afectación de la corteza motora producirá convulsiones, mientras que la del tronco del encéfalo puede producir inconsciencia. La epilepsia psicomotora o del lóbulo temporal es consecuencia de una crisis parcial con actividad cortical localizada en el lóbulo temporal. Estas crisis se caracterizan por pérdida de consciencia o confusión, amnesia, inestabilidad emocional, comportamiento atípico y arrebatos de mal humor.

Las crisis motoras parciales tienen el foco en las regiones motoras corticales y se presentan con actividad convulsiva o tónica en función de las neuronas afectadas, por ejemplo, el brazo izquierdo.

Otro tipo de síndrome epiléptico es el estado epiléptico. Se trata de un estado en el que las crisis se siguen unas a otras sin que se recupere la consciencia. El estado epiléptico constituye una urgencia médica por el posible agotamiento de los centros vitales.

Causas de la epilepsia

La etiología de la epilepsia es desconocida en el 60-70% de los casos, pero la herencia es un factor importante. El daño del encéfalo —por ejemplo, por tumores, un traumatismo craneal, infecciones o un accidente cerebrovascular— puede causar la epilepsia posteriormente.

No se conocen las bases neuroquímicas de las descargas anómalas de la epilepsia, pero es posible que esté alterado el metabolismo del GABA.

Tratamiento de la epilepsia

APUNTES Y SUGERENCIAS

Recuerda que la epilepsia es, sencillamente, una actividad eléctrica aberrante que se disemina en una zona o en todo el encéfalo. Los medicamentos antiepilépticos limitan la propagación e inhiben el desarrollo de los síntomas.

Los fármacos utilizados para el tratamiento de la epilepsia se denominan antiepilépticos, aunque también se utiliza el término anticonvulsionantes.

El objetivo del tratamiento farmacológico de la epilepsia es reducir la actividad y frecuencia de las crisis sin producir efectos adversos farmacológicos.

Mecanismos de acción de los antiepilépticos

Los fármacos antiepilépticos actúan, en general, inhibiendo la descarga neuronal rápida y repetitiva que caracteriza a las crisis. Se conocen tres mecanismos de acción mediante los cuales los fármacos antiepilépticos consiguen esto (fig. 5.16).

Inhibición de los canales iónicos involucrados en la excitabilidad neuronal

Fármacos como la fenitoína, la carbamazepina y el valproato inhiben la corriente «rápida» de sodio. Esos fármacos se fijan preferentemente a los canales de sodio inactivados (cerrados), impidiendo su apertura. La despolarización repetitiva de alta frecuencia de las neuronas durante una crisis aumenta la proporción de canales de sodio en estado inactivado que son susceptibles de ser bloqueados. Finalmente, se bloquea una cantidad suficiente de canales de sodio, de manera que la corriente neuronal «rápida» de sodio es insuficiente para provocar una despolarización. Observa que la transmisión neuronal con frecuencias normales se conserva relativamente, porque una proporción mucho menor de canales de sodio se encuentra en estado inactivado.

La etosuximida inhibe los canales de calcio inactivadores rápidos de umbral bajo de «tipo T». Las crisis de ausencia implican una actividad neuronal oscilante entre el tálamo y la corteza cerebral. La oscilación afecta a los canales

Fig. 5.15 Clasificación de los síndromes epilépticos más frecuentes.

Crisis parciales (focales localizadas)	Crisis generalizadas
Epilepsia psicomotora (del lóbulo temporal) Epilepsia motora parcial	Crisis tonicoclónica o epilepsia de tipo gran mal Crisis de ausencia o epilepsia de tipo pequeño mal

del caldo de «tipo T», con lo que se producen subidas repentinas de umbral bajo y se permite que grupos de células descarguen en ráfagas. Parece que el fármaco etosuximida, utilizado frente a las crisis de ausencia, reduce esta corriente de caldo inactivadora rápida, amortiguando las oscilaciones talamocorticales, que son fundamentales para la producción de esas crisis.

Inhibición de la transmisión excitadora

Los fármacos que bloquean los receptores de aminoácidos excitadores (antagonistas del N-metil-D-aspartato [NMDA]) han demostrado su eficacia como antiepilépticos en modelos animales. Tales fármacos podrían ser útiles en el tratamiento clínico de la epilepsia en el futuro. La lamotrigina, uno de los fármacos antiepilépticos más modernos, inhibe la liberación de glutamato como una de sus acciones, lo que podría contribuir a su actividad antiepiléptica.

Potenciación de la inhibición mediada por el GABA

Puede adoptar cualquiera de las formas siguientes:

- Potenciación por las propiedades agonistas del GABA directas, por ejemplo, por gabapentina, otro de los antiepilépticos modernos, un fármaco que ha sido diseñado para imitar la función del GABA en el SNC.
- Potenciación de las corrientes de cloruro a través del complejo GABA_A/canal de Cl⁻, por ejemplo, benzo-diazepinas y barbitúricos. El aumento de la corriente de cloruro inhibitoria postsináptica en los receptores GABA_A hiperpolariza las neuronas y las hace refractarias a la excitación (v. fig. 5.5).
- Inhibición de la degradación del GABA en el SNC, por ejemplo, mediante vigabatrina, que es un inhibidor irreversible de la transaminasa GABA (GABA_T), la enzima responsable normalmente del metabolismo del GABA en la neurona. En consecuencia, la inhibición de la GABA_T aumenta las concentraciones de GABA en la sinapsis y, por lo tanto, potencia la inhibición mediada por GABA.

Fármacos antiepilépticos (anticonvulsivos)

Los fármacos antiepilépticos se pueden clasificar de acuerdo con su mecanismo de acción (v. fig. 5.16), pero, en la práctica clínica, es útil considerar estos fármacos en función de su uso (fig. 5.17).

Fenitoína

Mecanismo de acción: tiene que ver con el bloqueo de los canales de sodio regulados por voltaje. La fenitoína reduce la propagación de la crisis. No previene el inicio de una descarga epiléptica, pero detiene su propagación, que provoca síntomas clínicos evidentes.

Vía de administración: oral e intravenosa.

Indicaciones: la fenitoína está indicada en todas las formas de epilepsia, excepto en las crisis de ausencia; dolor neurálgico (v. pág. 142).

Fig. 5.17 Fármacos utilizados para la epilepsia aptos para el uso clínico.

Tipo de crisis	Fármacos de primera línea	Fármacos de segunda línea
Convulsiones parciales y/o tónico-clónicas generalizadas	Valproato sódico Carbamazepina	Fenitoína Vigabatrina Gabapentina Lamotrigina Fenobarbital
Crisis de ausencia	Etosuximida Valproato sódico Lamotrigina	Fenobarbital
Estado epiléptico	Lorazepam	Diazepam Clonazepam

Contraindicaciones: la fenitoína tiene muchas contraindicaciones, principalmente porque induce el sistema hepático de la citocromo oxidasa P₄₅₀, aumentando el metabolismo de los anticonceptivos orales, los anticoagulantes, la dexametasona y la petidina.

Efectos adversos: los efectos adversos de la fenitoína pueden estar relacionados o no con la dosis. Los efectos relacionados con la dosis afectan al sistema cerebelo-vestibular, provocando ataxia, visión borrosa e hiperactividad. La intoxicación aguda provoca sedación y confusión. Los efectos no relacionados con la dosis son los siguientes: alteraciones del colágeno, como hipertrofia de las encías y engrosamiento de las características faciales, reacciones alérgicas, como, por ejemplo, exantema, hepatitis y linfadenopatía, efectos hematológicos, como, por ejemplo, anemia megaloblástica, efectos endocrinos, como hirsutismo (crecimiento del pelo), y efectos teratógenos (puede causar malformaciones congénitas).

Notas terapéuticas: el uso de la fenitoína puede ser complicado por su farmacocinética de orden cero, por su toxicidad característica y por la necesidad de administrarla a largo plazo. La fenitoína tiene un índice terapéutico estrecho, y la relación entre dosis y concentración plasmática no es lineal, ya que este fármaco se metaboliza por el sistema enzimático hepático, que se satura en concentraciones terapéuticas. Por lo tanto, un pequeño aumento de dosis puede producir aumentos importantes de las concentraciones plasmáticas, con efectos secundarios agudos. La monitorización de las concentraciones plasmáticas facilita mucho el ajuste de la dosis. La fenitoína ya no es un tratamiento de primera elección para ninguno de los síndromes convulsivos, debido a sus efectos adversos y a su intervalo terapéutico estrecho.

Valproato sódico

Mecanismo de acción: el valproato sódico tiene dos mecanismos de acción: como la fenitoína, provoca un bloqueo de canales de sodio regulados por voltaje. También aumenta el contenido del GABA en el encéfalo cuando se administra durante un período prolongado de tiempo.

Vía de administración: oral e intravenosa.

Indicaciones: el valproato sódico es útil en todas las formas de epilepsia.

Contraindicaciones: el valproato sódico no debe administrarse a personas con hepatopatía aguda o antecedentes de disfunción hepática.

Efectos adversos: el valproato sódico tiene menos efectos secundarios que otros antiepilépticos. Los problemas principales son molestias digestivas y, sobre todo, insuficiencia hepática. La toxicidad hepática parece ser más frecuente cuando se utiliza en combinación con otros antiepilépticos.

Notas terapéuticas: el valproato sódico se absorbe bien por vía oral y tiene una semivida de 10-15 h. En la actualidad, es el fármaco de primera línea para la mayoría de los síndromes convulsivos.

Carbamazepina

Mecanismo de acción: al igual que la fenitoína, la carbamazepina provoca un bloqueo de los canales de sodio regulados por voltaje. La oxcarbazepina, otro antiepiléptico, es un derivado estructural de la carbamazepina. Posee un átomo de oxígeno extra en el anillo dibenzazepínico, lo que ayuda a reducir el impacto en el hígado del metabolismo del fármaco, y previene las formas graves de anemia que se asocian, algunas veces, a su administración. Se cree que tiene el mismo mecanismo de acción que la carbamazepina.

Vía de administración: oral y rectal.

Indicaciones: la carbamazepina se puede usar en todas las formas de epilepsia, excepto en las crisis de ausencia; dolor neurálgico (v. pág. 142).

Contraindicaciones: al igual que la fenitoína, la carbamazepina es un inductor enzimático potente y, por lo tanto, provoca interacciones farmacológicas similares.

Efectos adversos: ataxia, nistagmo, disartria, vértigo y sedación.

Notas terapéuticas: la carbamazepina se absorbe bien por vía oral, con una semivida prolongada (25-60 h) cuando se administra por primera vez. La inducción enzimática reduce posteriormente esta semivida.

Etosuximida

Mecanismo de acción: la etosuximida ejerce sus efectos inhibiendo las corrientes de calcio de umbral bajo (corrientes T).

Vía de administración: oral.

Indicaciones: la etosuximida es el fármaco de elección en las crisis simples de ausencia y se tolera particularmente bien en niños.

Contraindicaciones: la etosuximida puede hacer que las crisis tónico-clónicas empeoren.

Efectos adversos: los efectos adversos de la etosuximida son los siguientes: molestias digestivas, somnolencia, cambios del estado de ánimo y exantemas. En pocas ocasiones provoca una depresión grave de la médula ósea.

Vigabatrina

Mecanismo de acción: la vigabatrina ejerce sus efectos inhibiendo irreversiblemente la transaminasa GABA.

Vía de administración: oral.

Indicaciones: la vigabatrina está indicada en la epilepsia que no se controla satisfactoriamente con otros fármacos.

Contraindicaciones: la vigabatrina no debe utilizarse en personas con antecedentes de psicosis, debido a su efecto secundario de producir alucinaciones.

Efectos adversos: somnolencia, mareos, depresión y alucinaciones visuales.

Notas terapéuticas: la vigabatrina es un fármaco nuevo que se utiliza como adyuvante de otros tratamientos.

Lamotrigina

Mecanismo de acción: la lamotrigina parece actuar sobre los canales de sodio e inhibiendo la liberación de aminoácidos excitadores.

Vía de administración: oral.

Indicaciones: monoterapia y tratamiento adyuvante de las crisis parciales y de las crisis tónico-clónicas generalizadas; dolor neurálgico (v. pág. 142).

Contraindicaciones: insuficiencia hepática.

Efectos adversos: erupción cutánea, fiebre, malestar, somnolencia y, en pocas ocasiones, insuficiencia hepática.

Gabapentina

Mecanismo de acción: la gabapentina es un fármaco lipófilo que se diseñó para actuar como el GABA en el SNC (agonista), aunque no parece tener acciones GABA-miméticas. Su mecanismo de acción sigue siendo esquivo, pero su acción antiepiléptica implica, casi con certeza, el bloqueo de canales de calcio regulados por voltaje.

Vía de administración: oral.

Indicaciones: como adyuvante del tratamiento en la epilepsia parcial con o sin generalización secundaria.

Contraindicaciones: se debe evitar interrumpir bruscamente la administración; contraindicada en ancianos y en pacientes con insuficiencia renal.

Efectos adversos: somnolencia, mareos, ataxia, cansancio y, en pocas ocasiones, signos cerebelosos.

Barbitúricos

Ejemplos de barbitúricos son los siguientes: fenobarbital y primidona (que se convierte en gran parte en fenobarbital).

Mecanismo de acción: los barbitúricos potencian las corrientes de cloruro a través del complejo GABA_A/canal de Cl⁻.

Vía de administración: oral e intravenosa.

Indicaciones: los barbitúricos se utilizan en todas las formas de epilepsia, incluido el estado epiléptico.

Contraindicaciones: los barbitúricos no deben utilizarse en niños, en ancianos ni en personas con depresión respiratoria.

Efectos adversos: el efecto secundario principal de los barbitúricos es la sedación, que limita su uso clínico, al igual que el peligro de depresión del SNC, potencialmente mortal, en caso de sobredosis. El fenobarbital es un buen inductor del citocromo P₄₅₀ y, por lo tanto, puede producir interacciones farmacológicas.

Notas terapéuticas: solo los barbitúricos de acción prolongada son antiepilépticos. El fenobarbital tiene una semivida plasmática de 10 h. En la actualidad, el efecto sedante tan fuerte de estos fármacos limita su uso en el tratamiento de la epilepsia.

Benzodiazepinas

Ejemplos de benzodiazepinas son los siguientes: clonazepam y clobazam.

Mecanismo de acción: las benzodiazepinas potencian las corrientes de cloruro a través del complejo GABA_A/canal de Cl⁻ (v. fig. 5.5).

Vía de administración: oral e intravenosa.

Indicaciones: el clonazepam se utiliza en ocasiones para las crisis tónico-clónicas y las crisis parciales. El lorazepam y el diazepam son eficaces en el tratamiento del estado epiléptico.

Contraindicaciones: las benzodiazepinas no deben usarse en personas con depresión respiratoria.

Efectos adversos: el efecto adverso más frecuente de las benzodiazepinas es la sedación. La administración de lorazepam y diazepam por vía intravenosa puede deprimir la respiración.

Notas terapéuticas: las crisis repetidas del estado epiléptico pueden dañar el cerebro y pueden ser mortales, por lo que deben controlarse mediante la administración de diazepam por vía intravenosa. El lorazepam tiene una semivida más prolongada que el diazepam.

Otros anticonvulsivos

Otros fármacos que se utilizan como antiepilépticos son los siguientes: levetiracetam, tiagabina, topiramato, acetazolamida y piracetam. Sus indicaciones y perfiles de efectos secundarios pueden consultarse en el *British National Formulary (BNF)*.

COMUNICACIÓN

Emmett Hezz, un estudiante de 19 años, mecánico de coches, es llevado al servicio de urgencias después de sufrir un colapso mientras esperaba un taxi. Su novia estaba con él en aquel momento, y dice al personal que se cayó al suelo de golpe y que su respiración pareció interrumpirse durante 30 s. A continuación, tuvo sacudidas en los brazos y las piernas, y además su cara se puso azul. Tuvo incontinencia de orina y al recuperar la consciencia estaba somnoliento y confuso y se quejaba de dolores musculares. En el hospital, pudo explicar que hace 8 meses tuvo un episodio parecido, cuando estaba en el parque, pero estaba demasiado avergonzado para decirselo a nadie.

En la exploración, su pulso es de 76 latidos por minuto y regular. No se encuentran otras anomalías, aparte de hemorragia en la lengua. La anamnesis es muy indicativa de una crisis tónico-clónica (gran mal). Es ingresado durante 24 h y se solicitaron análisis de sangre, ECG, TC craneal y EEC. El EEG demuestra una actividad de puntas y ondas generalizadas, pero sin otras anomalías. Se le avisa de que no debe conducir

o manejar maquinaria pesada hasta que lleve 1 año sin crisis. Emmett acepta empezar a tomar el anticonvulsivo valproato sódico y volver a una consulta de revisión.

Estado epiléptico

Las benzodiazepinas administradas por vía intravenosa (lorazepam o diazepam) son los fármacos de primera elección en el estado epiléptico. Si no pueden terminar con la actividad de una crisis, se debería intentar la administración por vía intravenosa de valproato sódico o de fenitoína o carbamazepina por sonda nasogástrica, preferiblemente en una unidad de cuidados intensivos. También se puede usar fosfenitoína por vía intravenosa, un profármaco de fenitoína, que actúa más rápidamente, pero se precisa monitorización con el ECG. Como última alternativa, puede usarse tiopental.

EL OJO

El globo ocular es una esfera de 25 mm compuesta de dos compartimentos llenos de líquido (el humor acuoso y el humor vítreo), separados por una lente transparente (el cristalino), todo ello incluido dentro de cuatro capas de un tejido de soporte (fig. 5.18). Estas cuatro capas son:

- La córnea y la esclera
- El tracto uveal, formado por el iris, el cuerpo ciliar y la coroides
- El epitelio pigmentado
- La retina (tejido nervioso que contiene fotorreceptores).

La luz que entra en el ojo es enfocada a través del cristalino sobre la retina y la señal alcanza el cerebro a través del nervio óptico.

Glaucoma

El glaucoma describe un grupo de trastornos que se caracteriza por la pérdida del campo visual asociada a excavación y daños del disco óptico. Los glaucomas son la segunda causa más frecuente de ceguera en todo el mundo, y la causa más frecuente de ceguera irreversible. El glaucoma se asocia, en general, al aumento de la presión intraocular (PIO), pero puede producirse también cuando la PIO se encuentra dentro de límites normales.

Hay dos tipos de glaucoma: de ángulo abierto y de ángulo cerrado.

El glaucoma de ángulo abierto es el tipo más frecuente y puede ser congénito. Se debe a una patología de la red trabecular que reduce el drenaje del humor acuoso en el canal de Schlemm. El tratamiento consiste en reducir la cantidad de humor acuoso producido (fig. 5.19) o aumentar su drenaje.

En el glaucoma de ángulo cerrado, el ángulo entre el iris y la córnea es muy pequeño y provoca un abombamiento anterógrado del iris contra la parte posterior de la córnea.

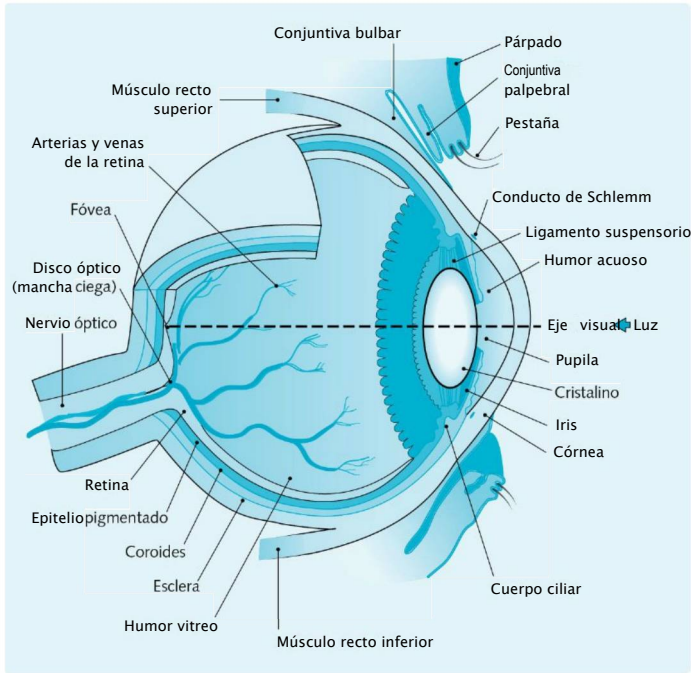


Fig. 5.18 Anatomía del ojo. (Reproducido a partir de Page et al., 2006.)

El glaucoma de ángulo abierto crónico se presenta con un inicio insidioso y, a menudo, se detecta en una revisión rutinaria, mientras que los síntomas del glaucoma de ángulo cerrado agudo son ojos rojos con dolor y visión borrosa. De hecho, esta entidad representa una urgencia médica y requiere el ingreso hospitalario para salvar la visión. Es difícil que el paciente aprecie la pérdida gradual de los campos visuales relacionada con el glaucoma de ángulo abierto y, por lo tanto, en los grupos de riesgo, como los ancianos, es fundamental efectuar revisiones periódicas.

Tratamiento del glaucoma de ángulo abierto

La forma más eficaz de prevenir esta lesión ocular es reducir la PIO. La mayoría de los fármacos utilizados para tratar las enfermedades oculares se pueden administrar por vía tópica en forma de colirios y pomadas. Para que penetren a través de la córnea, deben ser lipófilos o sin carga.

Fármacos utilizados para inhibir la producción de humor acuoso

Los antagonistas de los receptores β -adrenérgicos y los análogos de las prostaglandinas constituyen actualmente el tratamiento de elección.

Antagonistas de los receptores β -adrenérgicos

El timolol y el betaxolol son ejemplos de antagonistas de los receptores β -adrenérgicos utilizados en el glaucoma.

Mecanismo de acción: los antagonistas de los receptores β -adrenérgicos bloquean los receptores β_2 ubicados en el cuerpo ciliar y en los vasos sanguíneos ciliares, provocando una vasoconstricción y reduciendo la producción de humor acuoso (v. fig. 5.19).

Vía de administración: tópica.

Indicaciones: glaucoma de ángulo abierto. Los antagonistas de los receptores β -adrenérgicos también se utilizan en las enfermedades cardiovasculares (v. capítulo 2).

Contraindicaciones: los antagonistas de los receptores β -adrenérgicos no deben administrarse a pacientes con asma, bradicardia, bloqueo cardíaco o insuficiencia cardíaca.

Efectos adversos: los efectos secundarios sistémicos son los siguientes: broncoespasmo en pacientes asmáticos y posible bradicardia debida a su acción no selectiva en los β -receptores. Otros efectos secundarios son los siguientes: sequedad ocular transitoria y blefarconjuntivitis alérgica.

Análogos de las prostaglandinas

Ejemplos de estos son los siguientes: latanoprosty travoprost.

Mecanismo de acción: promueven la salida del humor acuoso desde la cámara anterior a través de una vía de drenaje alternativa, llamada vía uveoescleral.

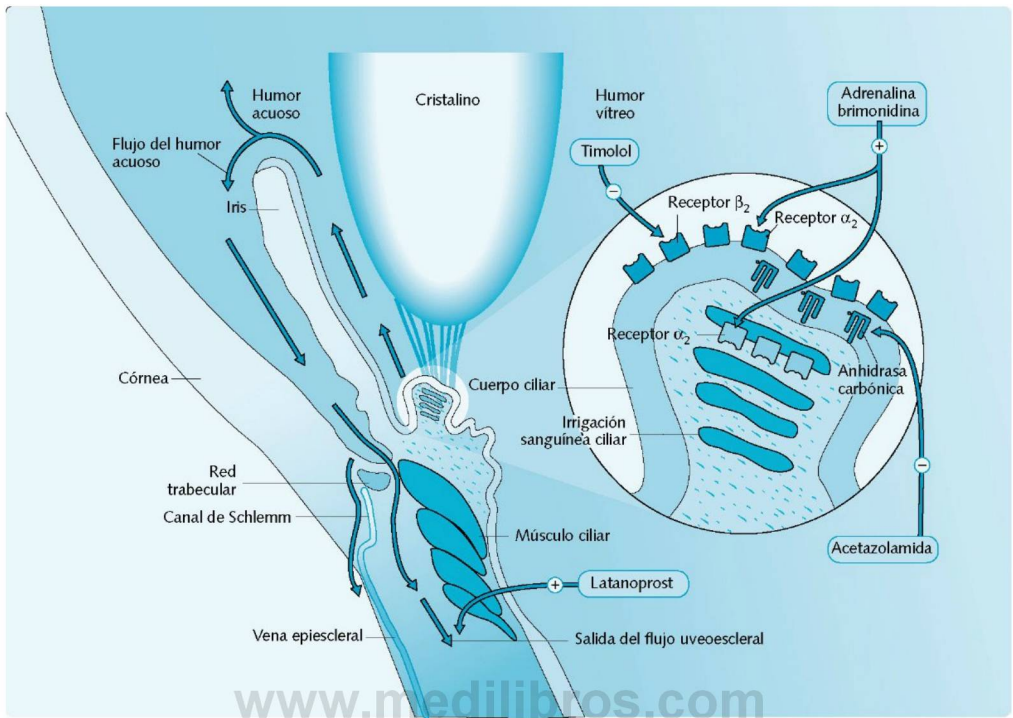


Fig. 5.19 Producción y drenaje del humor acuoso. (Reproducido a partir de Page et al., 2006.)

Indicaciones: glaucoma de ángulo abierto, hipertensión ocular.

Contraindicación: embarazo.

Efectos adversos: puede producirse una pigmentación marrón del iris.

Simpaticomiméticos (agonistas de los receptores adrenérgicos)

La epinefrina, la dipivefrina y la brimonidina son los simpaticomiméticos más utilizados.

Mecanismo de acción: el estímulo de los receptores α -adrenérgicos parece ser el mecanismo principal por el que esos fármacos reducen la producción acuosa del cuerpo ciliar. La epinefrina también puede aumentar el drenaje del humor acuoso (v. fig. 5.19).

Vía de administración: tópica.

Indicaciones: glaucoma de ángulo abierto. Los simpaticomiméticos también se utilizan en el tratamiento de las urgencias cardíacas (v. capítulo 2) y anafilácticas, así como en las enfermedades reversibles de las vías respiratorias (v. capítulo 3).

Contraindicaciones: glaucoma de ángulo cerrado, hipertensión y enfermedades cardíacas.

Efectos adversos: dolor y enrojecimiento ocular.

Notas terapéuticas: la epinefrina no es muy lipófila, por lo tanto, no penetra bien en la córnea. Este inconveniente puede superarse administrando clorhidrato de dipivefrina, un profármaco que atraviesa la córnea y se metaboliza a epinefrina en el interior del ojo.

Inhibidores de la anhidrasa carbónica (IAC)

La acetazolamida y la dorzolamida son IAC.

Mecanismo de acción: los IAC inhiben la enzima anhidrasa carbónica, que cataliza la conversión de dióxido de carbono y agua a ácido carbónico, que se disocia en bicarbonato y H^+ . Las células del cuerpo ciliar necesitan bicarbonato, y la producción insuficiente de bicarbonato limita la secreción acuosa (v. fig. 5.19). La administración sistémica de IAC tiene un efecto diurético leve (v. capítulo 7).

Vía de administración: oral, tópica e intravenosa.

Indicaciones: glaucoma de ángulo abierto.

Contraindicaciones: hipopotasemia, hiponatremia e insuficiencia renal. Esos efectos pueden reducirse si estos fármacos se administran en una forma de liberación lenta.

Efectos adversos: irritación ocular, náuseas, vómitos, diarrea y diuresis.

Fármacos utilizados para aumentar el drenaje del humor acuoso

Mióticos: agonistas muscarínicos

La pilocarpina es un agonista muscarínico.

Mecanismo de acción: la pilocarpina provoca la contracción de los músculos constrictores de la pupila del iris, contrayendo la pupila y permitiendo el drenaje del humor acuoso desde la cámara anterior hacia la red trabecular (v. fig. 5.19).

Vía de administración: tópica.

Indicaciones: glaucoma de ángulo abierto.

Contraindicaciones: iritis aguda y uveítis anterior.

Efectos adversos: irritación ocular, cefalea y dolor en la zona superciliar, visión borrosa e hipersalivación. Pueden exacerbar el asma.

Tratamiento del glaucoma de ángulo cerrado

Los fármacos utilizados en el tratamiento del glaucoma de ángulo cerrado se utilizan en caso de urgencia, como una medida temporal para reducir la PIO.

El tratamiento de elección consiste, a menudo, en pilocarpina y un inhibidor de la anhidrasa carbónica, administrándose por vía sistémica manitol y glicerol para reducir la PIO en los casos refractarios o más graves.

La cirugía con láser YAG (itrio-aluminio-granate) proporciona una curación permanente para el glaucoma de ángulo cerrado. Se practica un orificio en el iris (iridectomía) para aumentar el flujo del humor acuoso.

APUNTES Y SUGERENCIAS

Los estímulos que provocan la dilatación pupilar, como estar despierto en una habitación a oscuras, cierran aún más el ángulo entre el iris y la córnea, y, por lo tanto, pueden precipitar un ataque agudo de glaucoma de ángulo cerrado.

Exploración oftálmica

Los fármacos midriáticos dilatan la pupila, es decir, provocan midriasis, mientras que los ciclopléjicos paralizan el músculo ciliar, es decir, provocan cicloplejía. Ambos tipos de fármacos se utilizan en la oftalmoscopia para ver mejor el interior del ojo.

La midriasis y la cicloplejía reducen el drenaje del humor acuoso y, por lo tanto, deberían evitarse en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado.

Antagonistas muscarínicos

Los midriáticos más eficaces son los antagonistas muscarínicos, que bloquean el control parasimpático del músculo del esfínter del iris.

El tipo de antagonista muscarínico elegido dependerá de la duración del procedimiento y de si se necesita o no una cicloplejía.

Los antagonistas muscarínicos más utilizados, su duración de acción y sus efectos midriáticos y ciclopléjicos se resumen en la figura 5.20.

Agonistas de los receptores α -adrenérgicos

Los agonistas de los receptores α -adrenérgicos pueden provocar midriasis, al estimular el control simpático del músculo dilatador del iris. Sin embargo, el sistema simpático no controla el músculo ciliar y, por lo tanto, estos fármacos no producen cicloplejía. El α -agonista más utilizado para producir midriasis es la fenilefrina.

Agonistas muscarínicos y α -antagonistas

Para revertir la midriasis al terminar una exploración oftalmológica puede usarse un agonista muscarínico, como pilocarpina, o un α -antagonista, como moxisilita, aunque normalmente no es necesario.

Fig. 5.20 Efectos midriáticos y ciclopléjicos de los antagonistas muscarínicos más utilizados.

Fármaco	Duración (h)	Efecto midriático	Efecto ciclopléjico
Tropicamida	1-3	++	+
Ciclopentolato	12-24	+++	+++
Atropina	168-240	+++	+++

Sistema endocrino y aparato reproductor

6

Objetivos

Deberías ser capaz de:

- Comprender las funciones principales del sistema endocrino y del aparato reproductor
- Conocer qué fármacos afectan al funcionamiento de esos sistemas y cómo
- Conocer las indicaciones, contraindicaciones y reacciones adversas de los fármacos.

LA GLÁNDULA TIROIDES

Conceptos básicos

Producción de hormonas tiroideas

La glándula tiroides secreta tres hormonas, triyodotironina (T_3), tiroxina (T_4) y calcitonina.

Los efectos principales de las hormonas tiroideas son: determinar el nivel de metabolismo basal e influir en el crecimiento mediante la estimulación de la síntesis y acciones de la hormona de crecimiento. Otros efectos se resumen en la figura 6.1.

Las células foliculares de la tiroides sintetizan y glucosilan la tiroglobulina antes de secretarla hacia su la luz folicular. La yodación de los residuos de tirosina de esta molécula está catalizada por la peroxidasa tiroidea y da lugar a la formación de monoyodotirosina (MIT) o diyodotirosina (DIT), de acuerdo con la posición en el anillo en que tenga lugar. El acoplamiento de la MIT con la DIT produce T_3 , y el acoplamiento de dos moléculas de DIT produce T_4 . El acoplamiento también está catalizado por la peroxidasa tiroidea.

La tiroglobulina, que ahora se conoce como coloide, entra por endocitosis en las células foliculares, donde se degrada para liberar T_3 , T_4 , MIT y DIT. La T_3 y la T_4 son secretadas hacia el plasma, mientras que la MIT y la DIT se metabolizan dentro de las células y su yoduro se recicla (fig. 6.2).

El yodo necesario para la síntesis de T_3 y T_4 procede principalmente de la dieta, en forma de yoduro. Mediante la acción de una bomba dependiente de la tirotropina, el yoduro se concentra en las células foliculares, donde se convierte en yodo gracias a la peroxidasa tiroidea.

Control de la secreción de hormonas tiroideas

El hipotálamo contiene receptores para las hormonas tiroideas que son capaces de detectar y responder al descenso de las concentraciones de T_3 y T_4 , provocando la liberación de hormona liberadora de tirotropina (TRH). La TRH llega al lóbulo anterior de la hipófisis a través de la circulación portal y estimula los receptores de TRH en las células tirotropas, que a su vez, secretan hormona estimulante de la tiroides (TSH).

La TSH llega a la glándula tiroides a través de la circulación sistémica y, una vez allí, estimula la secreción de la hormona tiroidea (fig. 6.3). Tanto la T_3 como la T_4 se unen a las proteínas en el plasma (principalmente, a la globulina fijadora de tiroxina), y menos del 1% de las hormonas tiroideas totales circula en forma libre. Precisamente, es la forma libre de las hormonas tiroideas la que ejerce los efectos fisiológicos. La actividad biológica de la T_3 es unas cinco veces mayor que la de la T_4 , y la T_4 se convierte en T_3 en algunos tejidos periféricos.

La T_3 y la T_4 ejercen un sistema de retroalimentación negativo sobre el hipotálamo y la hipófisis.

APUNTES Y SUGERENCIAS

Las pruebas funcionales de laboratorio más modernas miden solo la TSH, si bien se pueden medir también las concentraciones de T_3 y T_4 libres y totales, así como la globulina fijadora de tiroxina.

Disfunción tiroidea

Hipotiroidismo

El hipotiroidismo, insuficiencia tiroidea, es una afección relativamente frecuente en los adultos que se asocia a astenia y letargo, aumento de peso, intolerancia al frío, piel seca, bradicardia y alteraciones mentales. Los niños con hipotiroidismo presentan retraso del crecimiento óseo, mientras que la carencia intrauterina también da lugar a retraso mental; este trastorno se conoce como cretinismo.

La tiroiditis de Hashimoto es una enfermedad autoinmune que provoca fibrosis de la tiroides. Es la causa más frecuente de hipotiroidismo y, como la mayoría de las enfermedades autoinmunes, es más prevalente en las mujeres. El mixedema también tiene un origen inmunitario y presenta la forma más grave de hipotiroidismo, llegándose, en ocasiones, a un estado de coma.

La resistencia a la hormona tiroidea y la disminución de la secreción de TSH también producen síntomas de hipotiroidismo.

Las causas de hipotiroidismo se resumen en la figura 6.4.

Fig. 6.1 Efectos fisiológicos de las hormonas tiroideas.

- Desarrollo fetal (físico y cognitivo)
- Metabolismo basal
- Temperatura corporal
- Frecuencia y contractilidad cardíacas
- Vasodilatación periférica
- Masa eritrocitaria y volumen circulatorio
- Estímulo respiratorio
- Nervios periféricos (reflejos)
- Enzimas metabólicas hepáticas
- Recambio óseo
- Efectos en piel y tejidos blandos

Tomado de Page et al., 2006.

Tratamiento del hipotiroidismo

Levotiroxina

La tiroxina se administra como levotiroxina sódica en el tratamiento de mantenimiento. Tiene una semivida de 6 días y tarda hasta 9 días en producir su efecto máximo.

Mecanismo de acción: la levotiroxina se convierte a T₃ *in vivo*.

Vía de administración: oral.

Indicaciones: hipotiroidismo.

Contraindicaciones: la levotiroxina no debe administrarse a personas con tirotoxicosis, y debe usarse con precaución en caso de enfermedad cardiovascular.

Efectos adversos: arritmias, taquicardia, dolor anginoso, calambres, cefalea, intranquilidad, sudoración y pérdida de peso.

Régimen terapéutico: la dosis inicial de levotiroxina sódica no debe ser mayor de 100 µg al día (reducir esta dosis en ancianos y en pacientes con enfermedad cardiovascular), y se aumentará en 25-50 (µg) cada 4 semanas hasta alcanzar la dosis de 100-200 (µg).

Liotironina sódica (p -triyodotironina sódica)

Como la liotironina solo se une en una pequeña proporción a la globulina transportadora de tiroxina, ofrece un inicio del efecto más rápido y una duración de acción más corta que la de la levotiroxina.

Mecanismo de acción: la liotironina se metaboliza con rapidez *in vivo* a T₃. Tiene una semivida de 2-5 días y un inicio del efecto máximo en 1-2 días.

Vía de administración: oral e intravenosa.

Indicaciones: la liotironina se administra para el hipotiroidismo grave, en el que se necesita un efecto rápido.

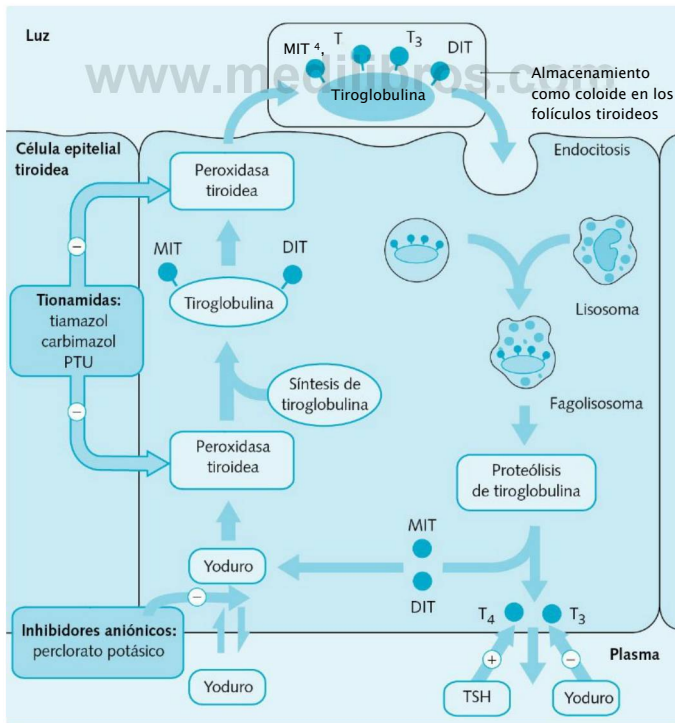


Fig. 6.2 Síntesis de hormonas tiroideas y lugar de acción de algunos fármacos antitiroideos. (DIT, diyodotirosina; MIT, monoyodotirosina; PTU, propiltiouracilo; T₃, triyodotironina; T₄, tiroxina; TSH, hormona estimulante de la tiroides.) (Tomado de Page et al., 2006.)

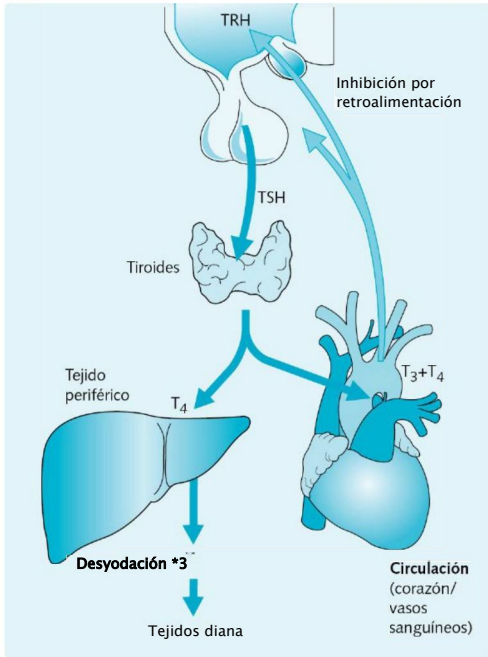


Fig. 6.3 Eje hipotalámico-hipofisario-tiroideo: control de la síntesis de la hormona tiroidea. (T, triyodotironina; T₄, tiroxina; TRH, hormona liberadora de la tirotrópica; TSH, hormona estimulante de la tiroides.) (Reproducido a partir de Page et al., 2006.)

levotiroxina sódica). La liotironina por vía intravenosa es el fármaco de elección para el tratamiento de urgencia del coma mixedematoso (hipotiroidismo).

Hipertiroidismo

El hipertiroidismo, o exceso de la función tiroidea, es consecuencia de una producción excesiva de hormonas endógenas o de la exposición a un exceso de hormonas exógenas. Los síntomas son los siguientes: aumento del metabolismo basal (MB) con la pérdida de peso consecuente, aumento del apetito, aumento de la temperatura corporal y sudoración, así como nerviosismo, temblor, taquicardia y signos oftálmicos clásicos.

La enfermedad de Graves (bocio tóxico difuso) es la causa más frecuente de hipertiroidismo. Se trata de una enfermedad autoinmune causada por la activación de los receptores de TSH mediada por anticuerpos que da lugar al aumento de tamaño de la glándula y, por lo tanto, a una producción excesiva de hormonas.

El bocio nodular tóxico es la segunda causa más frecuente de hipertiroidismo. Se debe a un adenoma aislado (adenoma hiperfuncionante) o a adenomas múltiples (bocio multinodular).

Las causas del hipertiroidismo se resumen en la figura 6.5.

Fig. 6.5 Causas de hipertiroidismo.

- Aporte exógeno de hormonas tiroideas
- Bocio tóxico difuso (enfermedad de Graves)
- Adenoma hiperfuncionante (nódulo tóxico)
- Bocio multinodular tóxico
- Tiroiditis indolora
- Tiroiditis subaguda
- Adenoma secretor de la hormona estimulante de la tiroides (TSH)
- Tumores secretores de gonadotropina coriónica humana (hCG)

Tomado de Page et al., 2006.

Fig. 6.4 Causas de hipotiroidismo.

Primario	Tiroiditis linfocitaria crónica (enfermedad de Hashimoto) Tiroiditis subaguda Tiroiditis indolora (tiroiditis posparto) Ingestión de yodo radiactivo Postiroidectomía Déficit o exceso de yodo Defectos congénitos de la síntesis de hormonas tiroideas
Secundario	Enfermedad hipofisaria
Tejidos diana	Resistencia a las hormonas tiroideas

Tomado de Page et al., 2006.

Contraindicaciones: la liotironina no debe administrarse a personas con problemas cardiovasculares.

Efectos adversos: arritmias, taquicardia, dolor anginoso, calambres, cefalea, intranquilidad, sudoración y pérdida de peso.

Régimen terapéutico: la dosis de liotironina sódica debe aumentarse gradualmente, igual que la de la levotiroxina sódica (20 pLg de liotironina sódica equivalen a 100 μ g de

COMUNICACIÓN

La Sra. Akasukl, de 41 años, acude a su MG con temblor y pérdida de peso de 6,5 kg en 4 semanas, a pesar del aumento del apetito. Admite una sensación de calor y sudoración, tanto de día como de noche, que ha afectado al sueño. En la exploración se detecta un bocio difuso. El pulso es rápido y la paciente presenta un exoftalmos apreciable. La prueba de embarazo es negativa. Se obtiene una muestra de sangre, en la que se observa la elevación sérica de T₃ y T₄ con disminución de TSH. Se diagnostica un hipertiroidismo. La paciente recibe propranolol para sus síntomas y comienza a recibir carbimazol

para suprimir su función tiroidea. Después de 4 semanas se realiza una revisión, y se comprueba la existencia de neutropenia, un posible y peligroso efecto secundario del tratamiento con carbimazol.

Tratamiento del hipertiroidismo

Tioureilenos

Los tioureilenos son los fármacos de primera elección para el tratamiento del hipertiroidismo. El carbimazol, el tiamazol y el propiltiouracilo (PTU) son ejemplos de tioureilenos.

En el organismo, el carbimazol se convierte con rapidez al compuesto activo tiamazol.

Mecanismo de acción: los tioureilenos inhiben la peroxidasa tiroidea, con la reducción consecuente de la síntesis y almacenamiento de la hormona tiroidea (v. fig. 6.2). Los efectos del PTU pueden tardar varias semanas en manifestarse, ya que el organismo dispone de depósitos de T_3 y T_4 . El PTU también inhibe la pérdida de yodo periférica que sufre la T_4 para pasar a T_3 .

Vía de administración: oral.

Indicaciones: los tioureilenos se utilizan para el hipertiroidismo. En los pacientes sensibles a carbimazol, se utiliza PTU.

Contraindicaciones: los tioureilenos no deben administrarse a personas con un bocio de gran tamaño. El PTU debe administrarse en dosis reducidas en caso de insuficiencia renal.

Efectos adversos: náuseas y cefalea, reacciones alérgicas, como erupciones cutáneas, hipotiroidismo y, en raras ocasiones, hepatotoxicidad, inhibición de la médula ósea y alopecia.

Régimen terapéutico: el carbimazol se administra en dosis de 20-60 mg al día hasta que el paciente esté eutiroido (4-11 semanas más tarde); después, la dosis se reduce progresivamente hasta llegar a una dosis de mantenimiento de 5-15 mg al día. El tratamiento se administra normalmente durante 18 meses. El PTU se administra en dosis de 300-600 mg al día hasta que el paciente esté eutiroido; después, se reduce la dosis progresivamente hasta llegar a una dosis de mantenimiento de 50-150 mg al día.

Inhibidores amónicos

El yodo, el yoduro y el perclorato potásico son ejemplos de fármacos inhibidores amónicos.

El perclorato potásico inhibe la captación de yodo por la tiroides (v. fig. 6.2), pero ya no se utiliza, debido al riesgo de anemia aplásica.

El yoduro es el tratamiento que actúa más rápidamente frente a la tirotoxicosis, por lo que se usa en las crisis tirotóxicas (tormenta tiroidea).

Mecanismo de acción: el yodo y el yoduro inhiben la conversión de T_4 a T_3 y la organificación y la secreción de hormonas tiroideas. También reducen el tamaño y la vascularización de la glándula, un efecto que resulta evidente después de 10-14 días.

Vía de administración: oral.

Indicaciones: tirotoxicosis y en el preoperatorio.

Contraindicaciones: el yodo y el yoduro no deben administrarse a mujeres que estén lactando, ya que pueden causar bocio en los lactantes.

Efectos adversos: el yodo y el yoduro pueden causar reacciones de hipersensibilidad, con erupción cutánea, cefalea, lagrimeo, conjuntivitis, laringitis y bronquitis. Con el tratamiento a largo plazo, pueden presentarse insomnio e impotencia.

Régimen terapéutico: el yodo y el yoduro se administran durante los 10-14 días previos a una tiroidectomía parcial, junto con carbimazol y con PTU. No deben administrarse a largo plazo, ya que el yodo va perdiendo su eficacia.

Antagonistas de los receptores β -adrenérgicos

El propranolol y el atenolol son ejemplos de fármacos antagonistas de los receptores β -adrenérgicos. Se utilizan para atenuar los síntomas debidos al aumento de concentraciones de la hormona tiroidea y al efecto del aumento de la cantidad de los receptores adrenérgicos causado por la hormona tiroidea.

Mecanismo de acción: los antagonistas del receptor β -adrenérgico reducen la taquicardia, el metabolismo basal, el nerviosismo y el temblor.

Vía de administración: oral.

Indicaciones: crisis tirotóxicas y en el preoperatorio.

Contraindicaciones: los antagonistas de los receptores β -adrenérgicos no deben administrarse a los pacientes asmáticos.

Efectos adversos: los efectos secundarios de los antagonistas de los receptores β -adrenérgicos se describen en el capítulo 2.

Yodo radiactivo

El uso del yodo radiactivo para tratar el hipertiroidismo no se considera clásicamente un tratamiento farmacológico, si bien se utiliza en el tratamiento de algunos trastornos tiroideos.

PÁNCREAS ENDOCRINO Y DIABETES MELLITUS

Control de la glucosa plasmática

Los niveles de la glucemia se mantienen en una concentración de aproximadamente 5 mmol/l, que normalmente no excede de los 8 mmol/l. La concentración de glucosa plasmática de 2,2 mmol/l o menor puede provocar un coma hipoglucémico y muerte debida a la falta de aporte energético que llega al encéfalo. Una glucosa plasmática mayor de 10 mmol/l excede el umbral renal de eliminación de glucosa, por lo que aparecerá glucosa en la orina y, en consecuencia, diuresis osmótica.

Los islotes de Langerhans, situados en el páncreas, contienen receptores de glucosa y secretan las hormonas glucagón e insulina. Esas hormonas son reguladoras a corto plazo de la glucosa plasmática, con efectos opuestos. Además, su liberación está influida por las hormonas digestivas y los nervios autónomos.

Los receptores de glucosa también se encuentran en el núcleo ventromedial y las áreas laterales del hipotálamo. Pueden regular el apetito y la alimentación, y también estimulan indirectamente la liberación de varias hormonas, como la adrenalina, la hormona del crecimiento y el cortisol; todas ellas influyen en el metabolismo de la glucosa.

Las hormonas involucradas en la regulación de la glucemia tienen como diana el hígado, el músculo esquelético y el tejido adiposo.

Insulina

La insulina es un péptido de 51 aminoácidos compuesto por una cadena α y una β unidas por enlaces disulfuro. Tiene una semivida de 3-5 min y se metaboliza en mayor grado en el hígado (40-50%), pero también en los riñones y músculos.

En respuesta a glucemias altas (como sucede después de una comida), y también a glucosamina, aminoácidos, ácidos grasos, cuerpos cetónicos y sulfonilureas, las células β del páncreas endocrino secretan insulina junto con el péptido C.

La insulina liberada está mediada por canales de potasio dependientes de ATP, situados en la membrana de las células β , que se cierran en respuesta a la elevación y disminución de ATP/ADP, respectivamente, en el plasma, con despolarización de la membrana y la activación consecuente de la entrada de calcio en la célula mediante canales de calcio dependientes del voltaje y la posterior liberación de insulina (fig. 6.6).

La liberación de insulina se inhibe por glucemias bajas, hormona de crecimiento, glucagón, cortisol y activación del sistema nervioso simpático.

El receptor de insulina consta de dos subunidades α y dos β unidas mediante enlaces disulfuro. La insulina se une a las subunidades α extracelulares, dando lugar a la internalización del receptor y a su posterior degradación. Las subunidades β presentan actividad tirosina cinasa cuando la insulina se fija al receptor. A continuación se produce la autofosforilación de las subunidades β , con fosforilación de la fosfolipasa C y la ulterior liberación de diacilglicerol (DAG) e inositol trifosfato (IP₃).

Los efectos de la insulina se resumen en la figura 6.7.

Fig. 6.7 Efectos metabólicos de la insulina en la homeostasia energética.

Hidratos de carbono	Aumento del transporte de glucosa Aumento de la síntesis de glucógeno Aumento de la glucólisis Inhibición de la gluconeogénesis
Grasas	Aumento de la actividad de la lipoproteína lipasa Aumento del almacenamiento de grasa en los adipocitos Inhibición de la lipólisis (lipasa sensible a hormonas) Aumento de la síntesis de lipoproteínas hepáticas Inhibición de la oxidación de ácidos grasos
Proteínas	Aumento de la síntesis de proteínas Aumento del transporte de aminoácidos

Tomado de Page et al., 2006.

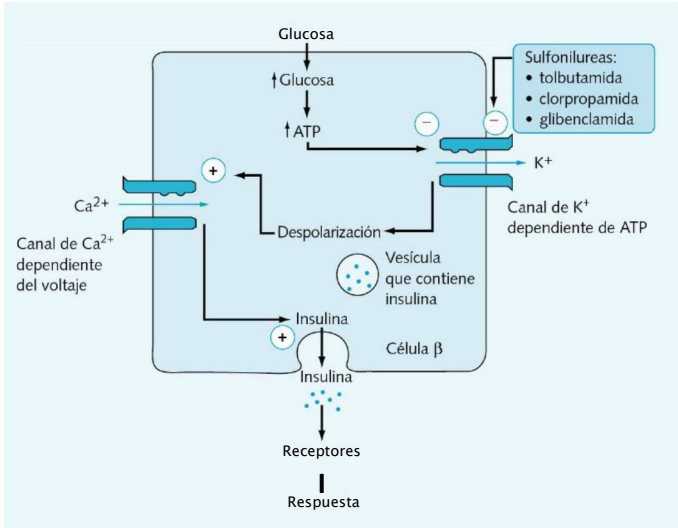


Fig. 6.6 Mecanismo de secreción de insulina desde las células β pancreáticas.

COMUNICACIÓN

La Sra. Raye, de 26 años, se encuentra en la semana 25 de su primer embarazo. Su índice de masa corporal (IMC) es de 30 y tiene antecedentes familiares tanto de diabetes como de ictus. En un análisis rutinario se detecta glucosa en su orina y se le realiza una prueba de tolerancia a la glucosa oral. Su glucosa plasmática en ayunas es de 4,7 mmol/l y 2 h después de la carga de glucosa es de 12,1 mmol/l, resultados que indican diabetes. La prueba debería repetirse para confirmar el resultado, si bien se requiere una acción inmediata para prevenir daños al feto, ya que las probabilidades de anomalías congénitas son mayores en caso de glucosa plasmática elevada. La ecografía fetal descarta esta posibilidad. Se pide a la Sra. Raye que inicie una dieta para diabetes con comidas frecuentes de poca cantidad. Como tiene sobrepeso, su dieta también deberá ser hipocalórica. Después de 4 días, se observa que la dieta no funciona y comienzan a administrarse inyecciones de insulina. Su régimen de insulina contiene insulina aspart (acción rápida y corta) antes de las comidas e insulina isófana (inicio diferido y duración de acción intermedia) en el desayuno y al acostarse. Se informa a la paciente sobre los síntomas de la hipoglucemia, y de que debe comer en el caso de que aparezcan.

Fig. 6.8 Características de la diabetes mellitus de tipo 1 y de tipo 2.

Diabetes de tipo 1 (DM1D)	Diabetes de tipo 2 (DM2D)
Prevalencia del 0,5% en adultos	Prevalencia del 5% en adultos
Inicio juvenil (< 30 años)	Inicio en la madurez (> 30 años)
Ausencia absoluta de insulina	Ausencia relativa o exceso de insulina
No se asocia a obesidad	Se asocia a menudo a obesidad
Tratamiento con insulina	Tratamiento con antidiabéticos orales (sulfonilureas)
Cetoacidosis frecuente	Cetoacidosis infrecuente
Asociada a la presencia de anticuerpos frente a las células de los islotes y de marcadores genéticos (antígenos HLA)	Sin origen autoinmune conocido

corporales se vuelven hipertónicos, con la consiguiente deshidratación celular y, ocasionalmente, como hiperosmolar. La diabetes de tipo 1 se manifiesta en jóvenes.

Diabetes de tipo 2

En la diabetes de tipo 2 suele haber secreción de insulina, ya que, como media, el 50% de las células β aún se mantienen activas, si bien también aumenta la resistencia periférica a la insulina. A diferencia de la diabetes de tipo 1, es una afección relativamente frecuente en todas las poblaciones que siguen los estilos de vida de la sociedad de consumo. La prevalencia de la diabetes de tipo 2 aumenta con la edad y con el grado de obesidad.

La cetosis no es una característica de la diabetes de tipo 2, ya que la producción de cetonas se inhibe por las pequeñas cantidades de insulina que produce el páncreas. El coma hiperosmolar no cetósico, que es el equivalente en la diabetes de tipo 2 a la cetoacidosis, puede ser mortal sin tratamiento, aunque responde con rapidez a la administración de líquidos e insulina.

Diabetes mellitus secundaria

No debe confundirse con la diabetes de tipo 2, ya que la diabetes mellitus secundaria es responsable de menos del 2% de todos los casos nuevos de diabetes, y se debe generalmente a una enfermedad pancreática (pancreatitis, carcinoma o fibrosis quística), a una enfermedad endocrina (síndrome de Cushing o acromegalia) o puede ser inducida por fármacos (diuréticos tiazídicos o corticoesteroides).

Tratamiento de la diabetes mellitus

Insulina

El objetivo de los preparados de insulina exógena es imitar los niveles basales de la insulina endógena, así como

Diabetes mellitus

La diabetes mellitus se caracteriza por la incapacidad para regular la glucosa plasmática dentro del intervalo normal. El déficit de insulina puede ser absoluto o relativo, y produce hiperglucemia, glucosuria (glucosa en orina), poliuria (producción de volúmenes importantes de orina diluida) asociada a la depleción de potasio celular, y polidipsia (sed intensa).

Hay dos tipos de diabetes mellitus:

- Dependiente de insulina (de tipo 1; DM1D)
- No dependiente de insulina (de tipo 2; DM2D).

Las diferencias entre los dos tipos se resumen en la figura 6.8.

Las consecuencias a largo plazo de ambos tipos de diabetes son parecidas, y son las siguientes: aumento del riesgo de episodios cardiovasculares y cerebrovasculares, neuropatía periférica y autónoma, nefropatía y retinopatía.

Diabetes de tipo 1

En la diabetes de tipo 1, las células β (3 pancreáticas son destruidas por un ataque autoinmune de linfocitos T y, como consecuencia, se produce una incapacidad completa de secretar insulina y aparece la cetoacidosis, que es un problema añadido. Algunos pacientes no tratados tienen una glucosa plasmática de hasta 100 mmol/l debido a la carencia de insulina. En esta situación, la lipólisis aumenta, al igual que la producción de cuerpos cetónicos a partir de ácidos grasos, lo que provoca cetonuria y acidosis metabólica, los líquidos

el aumento de la secreción de insulina inducido por las comidas.

Actualmente, los medicamentos de insulina contienen en su mayoría insulina humana (recombinante), aunque también existen preparados de origen bovino. La insulina se comercializa en preparados de acción corta, intermedia y de acción prolongada (fig. 6.9).

Las insulinas de acción corta son solubles. Estos preparados son los que más se parecen a la insulina endógena y pueden administrarse por vía intravenosa en el hospital. Las insulinas de acción rápidas aspart y lispro tienen un inicio de acción más rápido y una duración de acción más corta que la insulina de acción corta tradicional. Exúbera® es una insulina de acción corta en forma de polvo inhalado que podría eliminar la necesidad de administrar múltiples inyecciones. Sin embargo, hasta la fecha no se ha podido reemplazar la vía de administración estándar. Además, los pacientes deben haber dejado de fumar durante 6 meses antes de empezar a utilizar esta insulina inhalada y no deben tener una enfermedad pulmonar grave.

Las insulinas de acción intermedia y prolongada no son tan solubles como los preparados de acción corta. Su solubilidad disminuye al precipitar la insulina con cinc o protamina (una proteína básica), que prolonga su liberación en el torrente sanguíneo.

Mecanismo de acción: los preparados de insulina imitan la insulina endógena.

Vía de administración: la insulina siempre debe administrarse por vía parenteral (por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea), ya que es un péptido y, por lo tanto, se destruye en el tubo digestivo. La insulina de acción corta se administra por vía intravenosa en caso de urgencia, pero la administración de los preparados de insulina como tratamiento de mantenimiento se realiza normalmente por vía subcutánea.

Indicaciones: diabetes de tipo 1 y diabetes de tipo 2 que no se controla por otros medios.

Efectos adversos: reacciones locales y, en sobredosis, hipoglucemia. La protamina puede causar reacciones alérgicas. En raras ocasiones, puede haber resistencia inmunitaria.

Régimen terapéutico: se utilizan diversos regímenes en función de las necesidades y la edad del paciente:

- Insulina de acción corta: tres veces al día (antes del desayuno, comida y cena) e insulina de acción intermedia al acostarse.
- Mezcla de insulina de acción corta e insulina de acción intermedia: dos veces al día, antes de las comidas.
- Mezcla de insulina de acción corta e insulina de acción intermedia antes del desayuno; insulina de acción corta

antes de la cena; e insulina de acción intermedia antes de acostarse.

- La mezcla de insulina de acción corta e insulina de acción intermedia antes del desayuno es adecuada para algunos pacientes con diabetes de tipo 2 que necesitan insulina.

Notas terapéuticas: en la actualidad, existen medicamentos que contienen mezclas de insulinas de acción corta y de acción intermedia y prolongada, lo que permite una única autoadministración al día.

Hipoglucemiantes orales

Los hipoglucemiantes orales actúan reduciendo la glucosa plasmática. Las sulfonilureas y las biguanidas son los fármacos principales de esta clase que se utilizan, pero también hay otros fármacos más modernos en este grupo.

Sulfonilureas

La gliclazida, la tolbutamida, la clorpropamida y la glibenclamida son ejemplos de sulfonilureas.

Mecanismo de acción: las sulfonilureas bloquean los canales de potasio dependientes de ATP de la membrana de las células p pancreáticas, provocando su despolarización, la entrada de calcio y la liberación de insulina.

Vía de administración: oral.

Indicaciones: las sulfonilureas se administran para la diabetes mellitus en pacientes con actividad residual de las células β .

Contraindicaciones: mujeres que están lactando o personas con cetoacidosis. Las sulfonilureas de acción prolongada (clorpropamida o glibenclamida) deben evitarse en ancianos y en personas con insuficiencia renal o hepática, ya que estos fármacos pueden inducir hipoglucemia.

Efectos adversos: aumento de peso, reacciones de sensibilidad con erupción cutánea, trastornos digestivos, cefalea e hipoglucemia.

Régimen terapéutico: la tolbutamida se administra en dosis de 500 mg dos o tres veces al día y dura 6 h; la clorpropamida se administra en dosis de 100-250 mg al día y dura 12 h; y la glibenclamida se administra en dosis de 2,5-15 mg al día y dura 12 h.

Biguanidas

La metformina es el único fármaco de esta clase.

Mecanismo de acción: la metformina aumenta la utilización periférica de glucosa, aumentando su captación y dis-

Fig. 6.9 Preparados de insulina.

Preparado de insulina	Acción	Tiempo hasta la actividad máxima (h)	Duración (h)
Insulina de acción rápida	Muy rápida	0-2	3-4
Insulina de acción corta	Rápida	1-3	3-7
Insulina isófana	Intermedia	2-12	12-22
Suspensión de insulina cinc	Prolongada	4-24	24-28

minuyendo la gluconeogénesis. Para actuar, la metformina necesita la presencia de insulina endógena; por lo tanto, los pacientes deben tener algunas células (3 funcionantes).

Vía de administración: oral.

Indicaciones: diabetes de tipo 2, cuando la dieta y las sulfonilureas han sido ineficaces.

Contraindicaciones: la metformina no debe administrarse a pacientes con insuficiencia hepática o renal (por el riesgo de acidosis láctica) o que tengan insuficiencia cardíaca.

Efectos adversos: anorexia, cefalea, náuseas y vómitos, acidosis láctica y descenso de la absorción de vitamina B₁₂.

Régimen terapéutico: la metformina se administra en dosis de 1 g dos o tres veces al día. Puede usarse sola o con sulfonilureas. La metformina debe tomarse con las comidas o después de estas.

Otros antidiabéticos

Inhibidores de la α -glucosidasa

La acarbosa es el único fármaco disponible de esta clase.

Mecanismo de acción: la acarbosa inhibe las α -glucosidasas intestinales y retrasa la absorción de almidón y sacarosa.

Vía de administración: oral.

Indicaciones: diabetes mellitus mal controlada con dieta solamente, o en combinación con otros hipoglucemiantes orales.

Contraindicaciones: embarazo, lactancia materna y enfermedad intestinal.

Efectos adversos: flatulencia y diarrea.

Notas terapéuticas: como la metformina, la acarbosa es particularmente útil en los pacientes diabéticos obesos.

Tiazolidinedionas

La rosiglitazona y la pioglitazona pertenecen a las tiazolidinedionas.

Mecanismo de acción: esos fármacos parecen reducir la resistencia periférica a la insulina, disminuyendo la glucosa plasmática.

Vía de administración: oral.

Indicaciones: diabetes de tipo 2 mal controlada con dieta solamente, o en combinación con otros hipoglucemiantes orales.

Contraindicaciones: insuficiencia hepática o antecedentes de insuficiencia cardíaca.

Efectos adversos: molestias digestivas y aumento de peso. Pueden provocar insuficiencia hepática.

Notas terapéuticas: las tiazolidinedionas solo deben prescribirse por médicos con experiencia en el tratamiento de la diabetes de tipo 2, y actualmente solo están aprobadas para el uso en combinación con una sulfonilurea o con la metformina.

Dieta y reposición de líquidos

Control dietético

El control dietético es importante tanto para la diabetes de tipo 1 como para la de tipo 2.

La dieta tiene como objetivo obtener las calorías a partir de los siguientes componentes y en las siguientes cantidades:

- Un 50% de hidratos de carbono (de absorción lenta)
- Un 35% de grasa
- Un 15% de proteínas.

Con este régimen se pretende reducir la ingesta total de grasa y aumentar las proteínas y alimentos ricos en fibra, puesto que enlentecen la velocidad de absorción desde el intestino.

Deben evitarse los azúcares simples, tal como se encuentran en las bebidas dulces y la bollería. Las comidas deben ser de escasa cantidad y regulares, es decir, evitándose las grandes oscilaciones de la glucemia.

Terapia de rehidratación

En el paciente con descompensación aguda diabética, el déficit de líquidos puede ascender hasta los 7-8 l. La terapia de rehidratación es esencial para recuperar el equilibrio de líquidos y electrólitos, y es prioritaria a la administración de insulina.

APUNTES Y SUGERENCIAS

Es esencial conocer el tratamiento agudo del paciente diabético. No solo es una pregunta muy frecuente en los exámenes, también encontrarás este tipo de pacientes en la práctica clínica.

Los pacientes diabéticos no tratados presentan hiperpotasemia, ya que el potasio necesita insulina para entrar en las células. Sin embargo, cuando se administra insulina, el potasio sigue a la glucosa hacia el interior de las células y la hipopotasemia se convierte en un peligro. Por lo tanto, el líquido utilizado para la rehidratación debe contener potasio, y se debe medir el K^{*} plasmático cada hora.

Los pacientes diabéticos también tienen riesgo de desarrollar acidosis metabólica debido a la producción de cetonas. Cuando la acidosis es grave (pH < 7), se puede administrar bicarbonato por vía intravenosa, aunque los datos que apoyan este procedimiento son de escasa consistencia.

Hipoglucemia

La hipoglucemia es un trastorno poco frecuente en los pacientes diabéticos no tratados, aunque es muy frecuente en los que toman insulina y sulfonilureas.

Los síntomas de hipoglucemia dependen del sistema nervioso simpático, y son los siguientes:

- Sudoración
- Temblor
- Ansiedad
- Alteración de la consciencia.

La anamnesis puede demostrar que el paciente no ha comido según lo programado, ha hecho demasiado ejercicio o se ha administrado demasiada insulina.

El tratamiento depende del nivel de consciencia del paciente. Si está alerta, la glucosa puede administrarse por vía oral

en forma de jarabe o simplemente como azúcar. Si el nivel de consciencia está alterado, la administración oral de glucosa es peligrosa y existe riesgo de aspiración. En esta situación, la glucosa debe administrarse por vía intravenosa, o puede administrarse glucagón por vía intramuscular o intravenosa.

Glucosa (monohidrato de dextrosa)

La glucosa se administra por vía parenteral en forma de monohidrato de dextrosa.

Mecanismo de acción: la dextrosa imita la glucosa endógena y es utilizada por las células.

Vía de administración: intravenosa.

Indicaciones: hipoglucemia, formando parte de la terapia de rehidratación.

Contraindicaciones: hiperglucemia.

Efectos adversos: irritación venosa y tromboflebitis. Puede producirse hipopotasemia.

Notas terapéuticas: la glucosa también se comercializa en forma de varios preparados orales, aunque, para poder utilizarlos, el paciente también debe estar alerta y consciente, ya que, en caso contrario, puede producirse una aspiración.

Glucagón

El glucagón es una hormona polipeptídica secretada normalmente por las células α del páncreas.

Mecanismo de acción: el glucagón actúa en el hígado para convertir el glucógeno en glucosa y para sintetizar glucosa desde precursores distintos a los hidratos de carbono (gluconeogénesis). El efecto global es el aumento de las concentraciones plasmáticas de la glucosa.

Vía de administración: parenteral.

Indicaciones: hipoglucemia inducida por insulina.

Contraindicaciones: feocromocitoma.

Efectos adversos: náuseas, vómitos, diarrea e hipopotasemia.

Notas terapéuticas: a diferencia de la administración de glucosa por vía intravenosa, el personal no médico puede administrar fácilmente el glucagón y el paciente puede llevarlo consigo en una jeringa precargada.

APUNTES Y SUGERENCIAS

En un episodio de hiperglucemia aguda, es esencial administrar líquidos e insulina soluble por vía intravenosa para rehidratar al paciente con rapidez y disminuir la glucemia.

CORTICOESTEROIDES SUPRARRENALES

Conceptos básicos

La corteza suprarrenal secreta varias hormonas esteroideas hacia el torrente sanguíneo, que se clasifican por sus acciones en dos clases principales: mineralocorticoides y glucocorticoides.

La aldosterona es el mineralocorticoide principal y se sintetiza en la zona glomerulosa. Afecta el equilibrio hidroelectrolítico y produce una retención de sal.

La hidrocortisona (cortisol) y la cortisona son los principales glucocorticoides y se sintetizan en la zona fasciculada y la zona reticular. Afectan al metabolismo de los hidratos de carbono, grasas y proteínas, e inhiben las respuestas inflamatorias e inmunitarias. El cortisol y la cortisona también poseen cierta actividad mineralocorticoide.

La corteza suprarrenal produce pequeñas cantidades de algunos esteroides sexuales, principalmente andrógenos.

Síntesis y liberación

Los corticoesteroides suprarrenales no se encuentran almacenados, formados y listos, sino que se sintetizan cuando son necesarios a partir del colesterol (fig. 6.10).

Glucocorticoides

La liberación de cortisol está controlada por la retroalimentación negativa sobre el eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (v. fig. 6.10), con un patrón diurno de actividad, con un pico matutino de liberación de cortisol.

Varias aferencias neurosensoriales regulan la liberación del factor liberador de corticotropina (CRF) en el hipotálamo, como, por ejemplo, el estrés fisiológico y psicológico, algún tipo de lesión o una infección. El CRF, que es un polipéptido de 41 aminoácidos, llega al lóbulo anterior de la hipófisis a través del sistema porta hipotálamo-hipofisario, y una vez allí estimula la liberación de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH). La ACTH se sintetiza a partir de una molécula más grande, la proopiomelanocortina, y se libera hacia la circulación para estimular la síntesis y liberación de cortisol desde la corteza suprarrenal.

Los glucocorticoides naturales y artificiales circulantes ejercen una retroalimentación negativa en la producción tanto de CRF como de ACTH.

Mineralocorticoides

La liberación de aldosterona también está controlada en parte por la ACTH, pero otros factores, especialmente el sistema renina-angiotensina (SRA) y la concentración plasmática de potasio, son más importantes.

Mecanismo de acción de los corticoesteroides

Los corticoesteroides endógenos y sintéticos actúan de forma parecida. La hormona o el fármaco circulan hacia los tejidos periféricos, entrando en las células (los esteroides son liposolubles) y uniéndose a los receptores de corticoesteroides del citosol. Después de la unión de la hormona, estos receptores se traslocan hacia el núcleo, donde interactúan con el ADN y ponen en marcha la transcripción de los genes reactivos a los corticoesteroides (GRC).

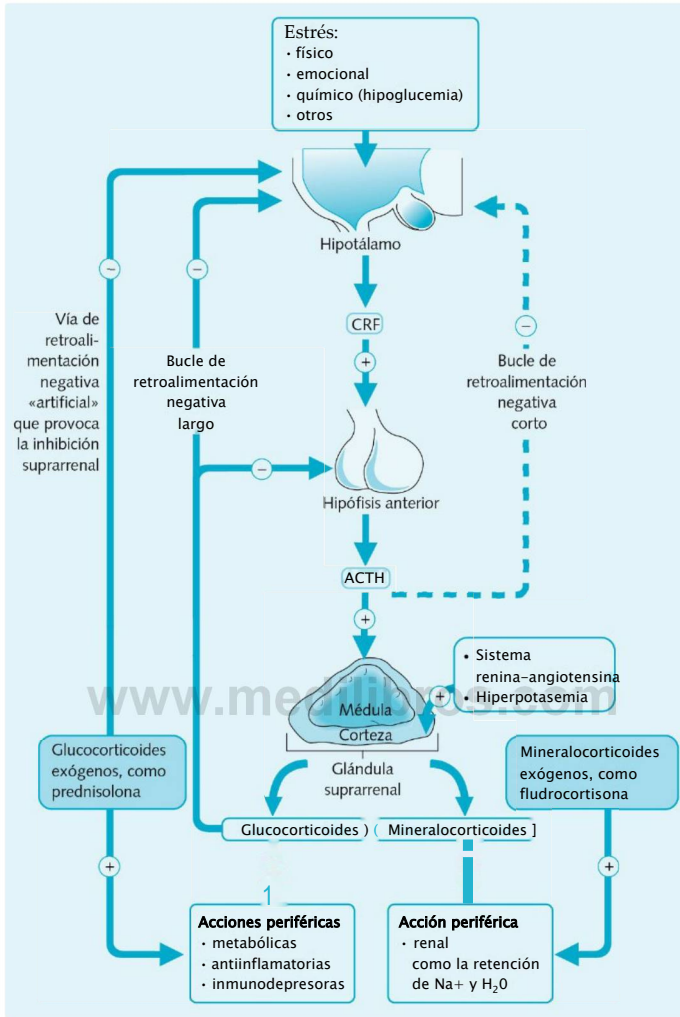


Fig. 6.10 Eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal: control de la síntesis y secreción de los corticoesteroides suprarrenales. (ACTH, hormona adrenocorticotrópica [corticotropina]; CRF, factor liberador de corticotropina.)

Los productos de esos GRC tienen efectos diversos en los tejidos diana (fig. 6.11). Las acciones de los corticoesteroides se dividen en efectos sobre el metabolismo inorgánico (efectos mineralocorticoides) y efectos sobre el metabolismo orgánico (efectos glucocorticoides).

Uso terapéutico de los corticoesteroides

Los corticoesteroides tienen efectos muy variados y potentes sobre la fisiología humana. Hay dos aplicaciones principales que permiten aprovechar al máximo el uso terapéutico

de los corticoesteroides: la terapia de reposición hormonal en el déficit de corticoesteroides; y el tratamiento antiinflamatorio e inmunodepresor (v. capítulos 10 y 11).

Corticoesteroides exógenos

Hay varios corticoesteroides, tanto naturales como sintéticos, disponibles para su uso en la práctica clínica. Varían en su potencia, en su semivida y en el equilibrio de su actividad glucocorticoide en comparación con la mineralocorticoide (fig. 6.12).

Mecanismo de acción: los corticoesteroides exógenos imitan a los corticoesteroides endógenos.

Fig. 6.11 Principales efectos de los corticoesteroides.

Glucocorticoides	
Inm unitarios	<ul style="list-style-type: none"> • Descenso de la producción de linfocitos T y B y macrófagos, e involución del tejido linfoide • Descenso de la función de linfocitos T y B y menor respuesta a citocinas • Inhibición del sistema de complemento
Antiinflamatorios	<ul style="list-style-type: none"> • Efectos inhibidores generalizados muy intensos en la respuesta inflamatoria • Menor producción de mediadores de la inflamación aguda, en especial, eicosanoides (prostaglandinas, leucotrienos, etc.) debido a la producción de lipocortina, una enzima que inhibe la fosfolipasa A² bloqueando, por lo tanto, la formación de ácido araquidónico y sus metabolitos (v. capítulo 10) • Menor número y menor actividad de células inmunocompetentes circulantes, neutrófilos y macrófagos • Menor actividad de macrófagos y fibroblastos implicados en los estadios crónicos de la inflamación, lo que reduce la inflamación y también la cicatrización
Metabolismo de los hidratos de carbono	• Aumento de la gluconeogénesis, descenso de la captación y utilización de la glucosa en las células, y aumento del depósito de glucógeno en el hígado (acciones hiperglucemiantes)
Metabolismo de las grasas	• Redistribución de lípidos desde los depósitos sensibles a esteroides (extremidades) a los depósitos resistentes a esteroides (cara, cuello y tronco)
Metabolismo de las proteínas	• Aumento del catabolismo y descenso del anabolismo, que provocan la degradación de proteínas
Cardiovascular	• Aumento de la sensibilidad del sistema vascular a las catecolaminas, descenso de la permeabilidad capilar, lo que aumenta la presión arterial
Sistema nervioso central	• Las concentraciones altas provocan cambios en el estado de ánimo (euforia/depresión) o estados psicóticos, quizás debido a cambios electrolíticos
Hipotálamo e hipófisis anteriores	• Retroalimentación negativa sobre CRF y ACTH, con lo que se reduce la secreción endógena de glucocorticoides, que puede mantenerse después del tratamiento prolongado con glucocorticoides («supresión suprarrenal»)
Mineralocorticoides	
Riñón	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de la permeabilidad al sodio de la membrana apical de las células en el túbulo renal distal • Estimulación de la bomba Na⁺KVATPasa, con lo que aumentan la reabsorción de Na⁺ y la pérdida de K⁺ en la orina • El agua se reabsorbe pasivamente debido a la retención de sodio. Por ello, aumentan tanto el líquido extracelular como la volemia (aumento de la presión arterial)

Fig. 6.12 Ejemplos de los corticoesteroides utilizados en terapéutica.

Glucocorticoides		Mineralocorticoides
«Hormonas naturales»	Sintéticos	Sintéticos
Hydrocortisona (cortisol)	Prednisolona Betametasona Dexametasona Beclometasona Triamdnolona	Fludrocortisona Desoxicortisona

Indicaciones: el uso terapéutico de los corticoesteroides se incluye en dos categorías principales, la terapia de reposición fisiológica, y el tratamiento antiinflamatorio e inmunodepresor.

La terapia de reposición con corticoesteroides es necesaria en caso de déficit de las hormonas endógenas, como sucede en:

- Destrucción primaria de las glándulas suprarrenales (enfermedad de Addison)
- Insuficiencia corticosuprarrenal secundaria debida a un déficit de ACTH hipofisario o después de una adrenalectomía
- Supresión del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal debida al tratamiento prolongado con glucocorticoides.

Todas las acciones de los corticoesteroides naturales son necesarias; por lo tanto, deben administrarse glucocorticoides con actividad mineralocorticoide (cortisol), o bien usarse, al mismo tiempo, por separado, medicamentos con actividad glucocorticoide y mineralocorticoide.

Los efectos antiinflamatorios e inmunosupresores de los glucocorticoides se utilizan para tratar una amplia variedad de afecciones (fig. 6.13). En esos casos, se utilizan glucocorticoides sintéticos con escasa actividad mineralocorticoide (v. capítulo 10).

Contraindicaciones: los corticoesteroides exógenos no deben administrarse a personas con infecciones sistémicas, a menos que se administre el tratamiento antimicrobiano específico.

Fig. 6.13 Ejemplos de afecciones en las que se utilizan corticoesteroides por sus efectos antiinflamatorios e inmunosupresores.

Usos sistémicos	Usos tópicos	
Afecciones inflamatorias agudas; por ejemplo, anafilaxia, estado cismático, alveolitis fibrosante y edema angioneurótico	Asma	Aerosol
Trastornos inflamatorios crónicos; por ejemplo, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, lupus eritematoso sistémico y glomerulonefritis	Rinitis alérgica	Aerosol nasal
Enfermedades neoplásicas, mielomas, linfomas, leucemias linfáticas	Eczema	Pomada o crema
Diversos trasplantes de órganos	Enfermedad inflamatoria intestinal	Enema de espuma

Vía de administración: la terapia de reposición se administra por vía oral dos veces al día en dosis fisiológicas para intentar imitar de la mejor forma posible el nivel y ritmo de la secreción natural de los corticoesteroides.

Cuando se utilizan para inhibir las respuestas inflamatorias e inmunitarias, los corticoesteroides se pueden administrar por vía oral o intravenosa, pero, dependiendo de la afección, se prefiere la administración de glucocorticoides, si es posible, ya que se pueden administrar concentraciones altas en el lugar diana a la vez que se reducen la absorción sistémica y los efectos adversos (v. fig. 6.13).

En dosis altas, incluso los glucocorticoides administrados por vía tópica pueden conseguir la penetración sistémica.

Efectos adversos: el uso prolongado de corticoesteroides o las sobredosis puede exagerar algunas de sus acciones fisiológicas normales, provocando efectos secundarios tipo mineralocorticoide y glucocorticoide. Muchos de esos efectos son parecidos a los que se observan en el síndrome de Cushing una afección causada por la secreción excesiva de corticoesteroides endógenos (fig. 6.14).

Los efectos secundarios metabólicos de los glucocorticoides son los siguientes:

- Obesidad central y «cara de luna llena», por la redistribución de la grasa.
- Hiperglucemia, que puede provocar diabetes mellitus, debida a la alteración del metabolismo de los hidratos de carbono.
- Osteoporosis, debida al catabolismo de la matriz proteica del hueso.
- Pérdida de la estructura cutánea, con estrias violáceas y aparición de hematomas con facilidad, debida a la alteración del metabolismo de las proteínas.
- Debilidad muscular y caquexia, debidas al catabolismo de proteínas.
- Inhibición del crecimiento en niños.

El tratamiento con corticoesteroides inhibe la secreción endógena de hormonas suprarrenales a través de la retroalimentación negativa en el eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal.

La atrofia suprarrenal puede persistir durante años después de la supresión producida por el tratamiento prolongado con corticoesteroides. Se necesitará tratamiento de reposición con corticoesteroides para compensar la

respuesta corticosuprarrenal insuficiente en los momentos de estrés (p. ej., en caso de enfermedad o cirugía). El tratamiento con esteroides debe retirarse lentamente después del tratamiento a largo plazo, ya que la retirada brusca puede provocar una crisis de insuficiencia supra-renal aguda.

Mientras se administra el tratamiento glucocorticoide, se modifican las reacciones inflamatorias e inmunitarias, aumentando la susceptibilidad a infecciones de una forma que puede pasar desapercibida como consecuencia de la supresión de los indicadores normales de infección, como la inflamación. El aumento de la susceptibilidad afecta a bacterias, virus y hongos que normalmente son patógenos o bien oportunistas. Pueden reactivarse infecciones latentes (p. ej., tuberculosis o herpes virus).

Los efectos son más graves cuando los corticoesteroides se administran por vía sistémica, aunque, por ejemplo, su uso tópico puede exacerbar infecciones cutáneas superficiales y los corticoesteroides inhalados pueden favorecer la candidiasis orofaríngea, etc.

Los glucocorticoides tienen otros efectos, como cambios en el estado de ánimo (euforia y, en raras ocasiones, psicosis), úlcera péptica debida a la inhibición de la síntesis gastrointestinal de prostaglandinas, y problemas oculares, como cataratas y reagudización del glaucoma.

La retención de líquidos, la hipopotasemia y la hipertensión son efectos secundarios de los corticoesteroides que poseen actividad mineralocorticoide importante.

APUNTES Y SUGERENCIAS

Debes conocer los efectos adversos de los corticoesteroides, que son muchos y frecuentes, y una pregunta habitual en los exámenes. Algunos de los efectos adversos causados por los corticoesteroides son exageraciones lógicas de sus acciones fisiológicas normales; otros son más inesperados y, por lo tanto, se deben aprender individualmente.

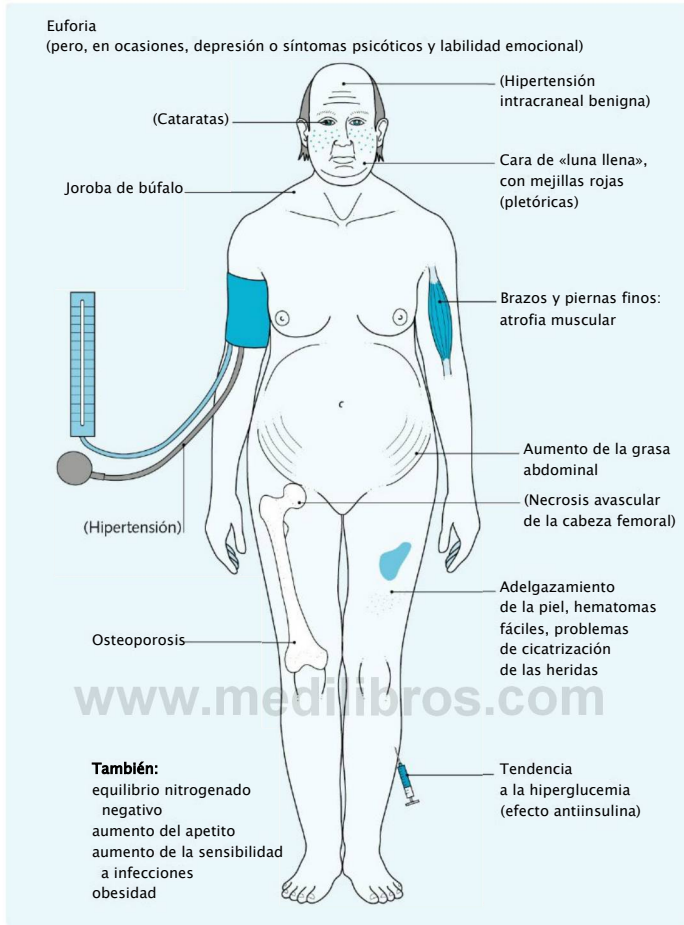


Fig. 6.14 Efectos del uso prolongado de corticoesteroides: aspecto cushingoides.

Notas terapéuticas sobre algunos esteroides

Glucocorticoides

Hidrocortisona (cortisol):

- Se administra por vía oral para la terapia suprarrenal de reposición y posee actividad mineralocorticoide.
- Se administra por vía intravenosa en el estado asmático y en el shock anafiláctico.
- Se aplica por vía tópica para eczemas, enfermedades inflamatorias intestinales, etc.

Prednisolona:

- Tiene una actividad predominantemente glucocorticoide.

- Es el fármaco oral más utilizado en enfermedades alérgicas e inflamatorias.

Deflazacort:

- Es un derivado de la prednisolona, con actividad glucocorticoide elevada.
- Se administra por vía oral y está indicado en enfermedades inflamatorias y procesos alérgicos.

Betametasona y dexametasona:

- Tienen una actividad glucocorticoide muy alta, con actividad mineralocorticoide insignificante.
- Son fármacos muy potentes que se utilizan por vía oral e inyectable para inhibir los procesos inflamatorios y alérgicos, y para reducir el edema cerebral: no producen retención de sal ni de agua.

Beclometasona:

- Es el éster dipropionato de la betametasona.
- Es un fármaco muy potente, sin actividad mineralocorticoide, que resulta útil por vía tópica porque se absorbe mal a través de las membranas y la piel.
- Se utiliza como aerosol en el asma y como crema y pomada en eczemas para proporcionar unos marcados efectos antiinflamatorios locales con una penetración sistémica mínima.

Triamcinolona:

- Es un fármaco moderadamente potente que se utiliza en el asma grave.
- También se administra mediante inyección intraarticular para la artritis reumatoide.

Mineralocorticoides

Fludrocortisona:

- Posee una actividad mineralocorticoide tan alta que su actividad glucocorticoide resulta insignificante.
- Se administra por vía oral, en combinación con un glucocorticoide, como terapia de reposición.

APARATO REPRODUCTOR

Control hormonal del aparato reproductor

Fisiología del aparato reproductor femenino

Las gónadas femeninas, u ovarios, son responsables de la ovogénesis y de la secreción de las hormonas sexuales esteroideas, es decir, los estrógenos (principalmente, estradiol) y la progesterona. La producción de las hormonas femeninas está controlada por el eje hipotalámico-hipofisario-ovárico (fig. 6.15).

La hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) se secreta en el hipotálamo y estimula la secreción pulsátil de gonadotropinas, de la hormona foliculoestimulante (FSH) y de la hormona luteinizante (LH) en el lóbulo anterior de la hipófisis. A su vez, estas hormonas actúan en los ovarios para estimular la liberación de estradiol, progesterona y otras hormonas ováricas.

Las hormonas ováricas ejercen una retroalimentación negativa sobre el hipotálamo y/o sobre la hipófisis, con una inhibición selectiva en algunos casos; por ejemplo, la inhibina inhibe selectivamente la liberación de FSH desde la hipófisis, mientras que la activina la estimula, y el factor atenuante de la elevación de gonadotropinas inhibe selectivamente la secreción hipofisaria de LH.

Ciclo menstrual

El ciclo menstrual se divide en la fase folicular (días 1-14) y la fase lútea (días 14-28). El ciclo transcurre de la siguiente forma (los números se refieren a la fig. 6.16):

1. El día 1 es el primer día de la menstruación, que implica la descamación del endometrio uterino. Las concen-

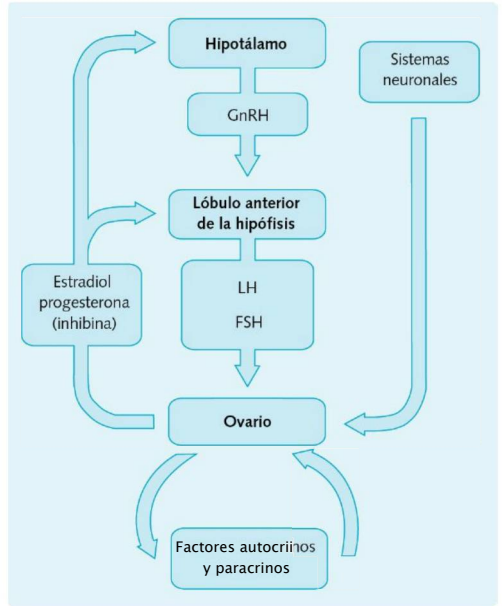


Fig. 6.15 Eje hipotalámico-hipofisario-ovárico. (FSH, hormona foliculoestimulante; GnRH, hormona liberadora de gonadotropina; LH, hormona luteinizante.)

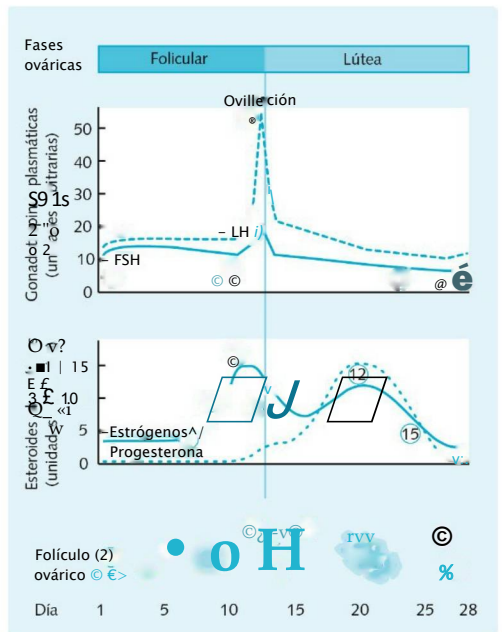


Fig. 6.16 Ciclo menstrual. (FSH, hormona foliculoestimulante; LH, hormona luteinizante.)

Oraciones plasmáticas de estrógenos son bajas y, por lo tanto, la retroalimentación negativa no es importante y la secreción de LH y FSH comienza a aumentar.

- Entre 10 y 25 folículos preantrales comienzan a aumentar de tamaño y a secretar estrógenos.
- La FSH estimula las células de la granulosa, que secretan estrógenos, cuyas concentraciones aumentan.
- Aproximadamente 1 semana después del inicio del ciclo, uno de los folículos se convierte en el folículo dominante y los demás se atrofian. El folículo dominante secreta cantidades de estrógenos cada vez mayores.
- Las concentraciones plasmáticas de estrógenos aumentan significativamente, como consecuencia del aumento de la sensibilidad de las células de la granulosa a la FSH.
- Las concentraciones elevadas de estrógenos producen una retroalimentación negativa y la secreción de FSH disminuye.
- Las concentraciones plasmáticas de estrógenos son ahora altas ($> 200 \text{ pg/ml}$) y ejercen una retroalimentación positiva en la secreción de gonadotropinas. Este paso tiene lugar durante 2 días, aproximadamente, en los que la FSH estimula la aparición de los receptores de LH en las células de la granulosa.
- Se produce una elevación rápida de LH, tras la que disminuye la secreción de estrógenos y aumenta la secreción de progesterona desde las células de la granulosa, y se reinicia la meiosis del óvulo.
- Las concentraciones de estrógenos disminuyen después de la ovulación.
- Se completa la primera división meiótica.
- En el día 14 se produce la ovulación, es decir, la liberación del óvulo, que tiene lugar aproximadamente 18 h después de la elevación de LH.
- Las células de la granulosa se transforman en el cuerpo lúteo, que secreta entonces estrógenos y progesterona en grandes cantidades.
- Las concentraciones de estrógenos y progesterona aumentan y, en consecuencia, se inhibe la secreción de FSH y LH, y sus concentraciones disminuyen.
- Si no tiene lugar la fecundación, el cuerpo lúteo degenera después de 10 días aproximadamente.
- Las concentraciones de estrógenos y progesterona disminuyen y la menstruación es inminente.
- La secreción de FSH y LH aumenta una vez más, y el día 28 comienza el ciclo de nuevo.

Fisiología del aparato reproductor masculino

Las gónadas masculinas, o testículos, son responsables de la espermatogénesis y de la secreción de la hormona sexual esteroide testosterona. La espermatogénesis tiene lugar en la luz de los túbulos seminíferos de los testículos. La producción de las hormonas sexuales masculinas está controlada por el eje hipotálamo-hipofisario (fig. 6.17).

Las células de Sertoli están conectadas entre sí a través de uniones herméticas y se extienden desde la membrana basal de los túbulos seminíferos hasta la luz. Bajo la influencia de la FSH, estas células sintetizan receptores de testosterona e inhibina.

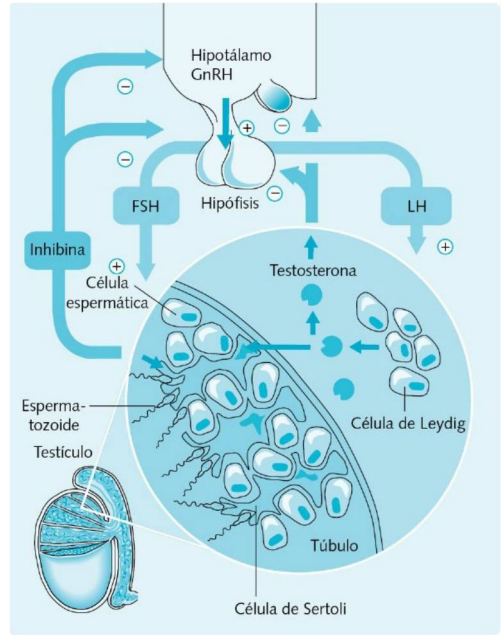


Fig. 6.17 Control hormonal de la función de las células de Sertoli y Leydig y de las espermatogénias. (FSH, hormona foliculoestimulante; GnRH, hormona liberadora de gonadotropina; LH, hormona luteinizante.) (Reproducido a partir de Page et al., 2006.)

Las células de Leydig se encuentran en el tejido conjuntivo que hay entre los túbulos. Bajo la influencia de la LH, sintetizan testosterona, que actúa localmente para aumentar la producción de espermatozoides, y también periféricamente en los tejidos sensibles a la testosterona en todo el organismo.

La testosterona y la inhibina son capaces de ejercer una retroalimentación negativa sobre el lóbulo anterior de la hipófisis, disminuyendo, la primera, la secreción de LH; y la de FSH, la segunda. Además, la testosterona y la inhibina actúan en el hipotálamo, disminuyendo la secreción de GnRH.

Fármacos que actúan sobre el aparato reproductor

Anticonceptivos orales

Anticonceptivos orales combinados

Los anticonceptivos orales combinados (ACOC) contienen un estrógeno (normalmente, etinilestradiol, $20\text{-}50 \text{ } \mu\text{g}$) y un progestágeno (un análogo de la progesterona).

Los ACOC constituyen una forma eficaz de anticoncepción. Su eficacia se reduce en presencia de algunos antibióticos de amplio espectro, que reducen la recirculación enterohepática del estrógeno, al matar la flora intestinal.

Mecanismo de acción: las concentraciones de los esteroides administrados imitan la fase lútea del ciclo menstrual, e inhiben, mediante una retroalimentación negativa, la secreción de gonadotropinas. En consecuencia, no tienen lugar la selección y maduración del folículo, la elevación de estrógenos o la elevación de LH, y, por lo tanto, la ovulación.

Vía de administración: oral.

Indicaciones: anticoncepción y síntomas menstruales.

Contraindicaciones: embarazo, lactancia materna o personas con antecedentes de cardiopatías o hipertensión, hiperlipidemia o cualquier anomalía protrombótica de la coagulación, diabetes mellitus, migraña, carcinoma de mama o del aparato genital, o hepatopatías.

Efectos adversos: náuseas, vómitos y cefalea, aumento de peso, dolor de las mamas, alteración de la función hepática, alteración de la tolerancia a la glucosa en mujeres diabéticas, oligometrorragia (hemorragia pequeña al inicio del ciclo menstrual), trombosis e hipertensión, ligero incremento del riesgo de cáncer de cérvix y, posiblemente, aumento del riesgo de cáncer de mama.

Régimen terapéutico: los ACOG se toman durante 21 días (a partir del primer día del ciclo menstrual), aproximadamente a la misma hora cada día, con un descanso de 7 días para inducir una hemorragia por privación. Si el retraso en la ingestión de la píldora es mayor de 12 h, se puede perder la eficacia anticonceptiva.

APUNTES Y SUGERENCIAS

Muchas mujeres se olvidan de mencionar el anticonceptivo oral cuando comentan los medicamentos que toman, de manera que debes preguntar específicamente sobre ellos porque se producen muchas interacciones farmacológicas importantes que deberías tener en cuenta.

COMUNICACIÓN

La Sra. Hayat, de 29 años, tuvo recientemente una embolia de pulmón al volver de sus vacaciones en Egipto. En el momento del ingreso, y al estudiar el caso, se le detectó un cáncer de colon. Unas semanas más tarde acudió a su médico para preguntar sobre la anticoncepción oral. Dado que la paciente tenía predisposición a trombosis venosa, el médico le aconseja tomar anticonceptivos que contienen solo progestágenos y no un ACOG.



Interacción farmacológica peligrosa

Anticonceptivos orales combinados + ciertos antibióticos = menor eficacia

Píldora de progesterona (minipíldora)

La minipíldora consiste en la administración de un progestágeno en dosis bajas; la ovulación tiene lugar y la menstruación es normal. La minipíldora no es tan eficaz como los ACOG.

Mecanismo de acción: la minipíldora hace que el moco cervical sea más espeso, impidiendo la penetración del espermatozoide. También inhibe la secreción de la gonadotropina y, en ocasiones, la ovulación, pero este último efecto no se produce en la mayoría de las mujeres.

Vía de administración: oral.

Indicaciones: anticoncepción. Es más adecuado para fumadoras intensas y para pacientes con hipertensión o cardiopatía, diabetes mellitus y migraña, o para las que tengan otros contraindicaciones para el tratamiento estrogénico.

Contraindicaciones: embarazo, arteriopatías, hepatopatías, carcinoma de mama o del aparato genital.

Efectos adversos: alteraciones de la menstruación, náuseas, vómitos y cefalea, aumento de peso y dolor mamario.

Régimen terapéutico: la minipíldora se toma en forma de un comprimido al día, a la misma hora, empezando el día 1 del ciclo menstrual y después de manera continuada. El efecto anticonceptivo se puede perder si el retraso en la toma es mayor de 3 h.

Otros regímenes anticonceptivos

Progestágenos depot

Ejemplos de medicamentos con progestágenos depot son los siguientes: el acetato de medroxiprogesterona y el implante liberador de etonogestrel. Ambos proporcionan una anticoncepción a largo plazo.

Mecanismo de acción: los progestágenos depot provocan un moco cervical espeso, inhiben la secreción de gonadotropinas y, en ocasiones, la ovulación, si bien este último efecto no se produce en la mayoría de las mujeres.

Vía de administración: el acetato de medroxiprogesterona se administra por vía intramuscular. El dispositivo liberador de etonogestrel se basa en un soporte con la hormona que se implanta en el tejido subcutáneo.

Indicaciones: anticoncepción.

Contraindicaciones: embarazo, arteriopatías, hepatopatías, osteoporosis, carcinoma de mama o del aparato genital.

Efectos adversos: alteraciones de la menstruación, náuseas, vómitos y cefalea, aumento de peso y dolor mamario.

Notas terapéuticas: el acetato de medroxiprogesterona protege durante unas 12 semanas. El implante de etonogestrel protege durante 3 años.

Anticoncepción de urgencia («píldora del día después»)

La «píldora del día después», que contiene levonorgestrel, proporciona una anticoncepción de urgencia.

Mecanismo de acción: las dosis altas de un progestágeno solo o asociado a un estrógeno impiden la implantación del óvulo fecundado. Su eficacia es del 75%. Además, induce las contracciones del músculo liso, que aceleran, a su vez, el

movimiento del óvulo fecundado a través de un endometrio uterino que no está preparado.

Vía de administración: oral.

Indicaciones: la píldora del día después se utiliza para la anticoncepción de urgencia después de una relación sin protección.

Contraindicaciones: los preparados que contienen estrógenos no deben usarse en pacientes en las que estén contraindicados los estrógenos (v. anteriormente).

Efectos adversos: náuseas, vómitos y cefalea, mareos, alteraciones de la menstruación.

Régimen terapéutico: el régimen de la píldora del día después que se utilice depende del tipo de píldora que se esté tomando, pero, habitualmente, consiste en uno o dos comprimidos en las 72 h siguientes a la relación y uno o dos comprimidos más, 12 h después. Consulta los detalles en el *British National Formulary* (BNF).

Estrógenos y antiestrógenos

Agonistas estrogénicos

Los síntomas molestos de la menopausia se pueden atribuir al descenso de las concentraciones de estrógenos que se producen cuando los ovarios comienzan a fallar. Según los datos disponibles, la administración de estrógenos en dosis bajas a las mujeres menopáusicas reducirá la osteoporosis, la atrofia vaginal y la incidencia de ictus e infarto de miocardio después de la menopausia.

Se administra un progestágeno junto con un estrógeno para inhibir el crecimiento del endometrio estimulado por los estrógenos y, por lo tanto, se reduce el riesgo de cáncer de útero y miomas.

Ejemplos de agonistas estrogénicos son los siguientes: estradiol y estriol.

Mecanismo de acción: los agonistas estrogénicos imitan las concentraciones de estrógenos endógenos previas a la menopausia.

Vía de administración: oral o mediante parches transdérmicos, geles o implantes subcutáneos.

Indicaciones: los agonistas estrogénicos se utilizan solos para la terapia hormonal de reposición (THR) en mujeres menopáusicas que se han sometido a una histerectomía, y junto con un progestágeno si la paciente tiene útero.

Contraindicaciones: embarazo, cáncer dependiente de estrógenos y enfermedad tromboembólica activa o previa.

Efectos adversos: aumento del riesgo de cáncer de endometrio y, posiblemente, aumento del riesgo de cáncer de mama después de muchos años de tratamiento.

Régimen terapéutico: los agonistas estrogénicos se administran durante varios años, comenzando en el período perimenopáusico.

Antagonistas estrogénicos

Ejemplos de antagonistas estrogénicos son los siguientes: tamoxifeno, clomifeno y toremifeno.

Mecanismo de acción: los antiestrógenos actúan en los receptores estrogénicos de los tejidos sensibles a estas hormonas, como son la mama, el hueso o el endometrio, y ejerciendo también un efecto de retroalimentación en la hipófisis, antagonizando con los estrógenos endógenos.

Vía de administración: el tamoxifeno se administra por vía oral o intravenosa o mediante inyección subcutánea, mientras que clomifeno se administra por vía oral.

Indicaciones: los antagonistas estrogénicos se utilizan en la infertilidad femenina y en el cáncer de mama.

Contraindicaciones: enfermedad hepática, quistes de ovario y carcinoma de endometrio.

Efectos adversos: embarazo múltiple y sofocos. La retirada brusca provoca alteraciones visuales e hiperestimulación ovárica.

Progestágenos y antiprogestágenos

Agonistas progestagénicos

Ejemplos de agonistas progestagénicos son los siguientes: progesterona, medroxiprogesterona, didrogesterona, hidroxiprogesterona y noretisterona.

Mecanismo de acción: los agonistas progestagénicos imitan la acción de la progesterona endógena.

Vía de administración: oral, parches transdérmicos, geles o implantes subcutáneos.

Indicaciones: los agonistas progestagénicos se administran para los síntomas premenstruales, dismenorrea intensa, menorragia, endometriosis, anticoncepción y en una pauta de THR.

Contraindicaciones: embarazo o pacientes con arteriopatías, hepatopatías y carcinoma de mama o aparato genital.

Efectos adversos: alteraciones de la menstruación, náuseas, vómitos y cefalea, aumento de peso y dolor mamario.

Antagonistas progestagénicos

La mifepristona es un ejemplo de antagonista progestagénico.

Mecanismo de acción: los antagonistas progestagénicos se unen a los receptores de progesterona, pero sin ejercer ninguno de sus efectos. Sensibilizan el útero frente a las prostaglandinas y, por lo tanto, se pueden usar en combinación con prostaglandinas para terminar un embarazo en sus fases iniciales.

Vía de administración: oral.

Indicaciones: los antagonistas progestagénicos se utilizan para terminar el embarazo.

Contraindicaciones: los antagonistas progestagénicos no deben administrarse a mujeres gestantes (a partir de los 64 días de gestación en adelante), a mujeres con insuficiencia suprarrenal o con trastornos hemorrágicos, o que reciben tratamiento anticoagulante o corticoesteroides a largo plazo, ni a fumadoras de 35 años en adelante.

Efectos adversos: hemorragia vaginal, mareos, náuseas y vómitos.

Andrógenos y antiandrógenos

Agonistas androgénicos

La testosterona y la mesterolona son ejemplos de agonistas androgénicos.

Mecanismo de acción: los agonistas androgénicos imitan los efectos de los andrógenos endógenos.

Vía de administración: oral, intramuscular o mediante implantes o parches cutáneos.

Indicaciones: los agonistas androgénicos se administran como terapia de reposición androgénica en varones castrados, para la enfermedad hipofisaria o testicular que causa hipogonadismo, y para el cáncer de mama.

Contraindicaciones: los agonistas androgénicos no deben administrarse a varones con cáncer de mama o cáncer de próstata, a personas con hipercalcemia ni a mujeres que estén embarazadas o lactando.

Efectos adversos: retención de sodio que causa edemas, hipercalcemia, inhibición de la espermatogénesis, virilización en mujeres y cierre prematuro de las epífisis en niños prepuberales. También aumenta la incidencia de anomalías prostáticas y de cáncer de próstata.

Antagonistas androgénicos

La ciproterona es un antagonista androgénico derivado de la progesterona. Los estrógenos y los progestágenos tienen propiedades antiandrogénicas.

Mecanismo de acción: los antagonistas androgénicos son agonistas parciales de los receptores de los andrógenos y actúan en el hipotálamo reduciendo la síntesis de gonadotropinas. Inhiben la espermatogénesis, provocando infertilidad reversible, pero no son anticonceptivos.

Vía de administración: oral.

Indicaciones: los antagonistas de los andrógenos se utilizan para la hipersexualidad y desviación sexual, cáncer de próstata, acné, hirsutismo femenino y pubertad precoz.

Contraindicaciones: los antagonistas antiandrogénicos no deben administrarse a personas con enfermedades hepáticas o diabetes grave, ni a los jóvenes de 18 años y menores, porque sus huesos no están completamente maduros.

Efectos adversos: cansancio y letargo, y hepatotoxicidad.

Notas terapéuticas: la finasterida es técnicamente un antiandrogénico, aunque inhibe la enzima 5 α -reductasa, que metaboliza la testosterona a dihidrotestosterona, más potente como andrógeno. La finasterida está indicada en la hiperplasia prostática benigna y se administra por vía oral.

APUNTES Y SUGERENCIAS

Al igual que el cáncer de mama en las mujeres, el cáncer de próstata en los varones es dependiente de hormonas en la mayoría de los casos. Los andrógenos exógenos favorecen el crecimiento tumoral, y los antiandrogénicos lo inhiben.

Esteroides anabolizantes

La nandrolona y el estanozolol son ejemplos de esteroides anabolizantes.

Mecanismo de acción: los esteroides anabolizantes son androgénicos, estimulan la síntesis de proteínas y favorecen la cicatrización de las heridas y la consolidación de las fracturas.

Vía de administración: la nandrolona se administra mediante inyección intramuscular profunda, y el estanozolol se administra por vía oral.

Indicaciones: los esteroides anabolizantes pueden usarse en la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas, en la anemia aplásica y en la obstrucción biliar crónica.

Contraindicaciones: insuficiencia hepática, varones con cáncer de próstata o de mama y mujeres gestantes.

Efectos adversos: acné, retención de sodio que causa edemas, virilización en mujeres, amenorrea, inhibición de la espermatogénesis y tumores hepáticos.

Agonistas y antagonistas de la GnRH

Agonistas

La goserelina, la leuprorelina y la busirelina son ejemplos de agonistas de la GnRH.

Mecanismo de acción: los agonistas de la GnRH se administran en pautas intermitentes e imitan el comportamiento de la GnRH endógena. Su uso continuo desensibiliza los receptores de la GnRH en las células gonadotrofas e inhibe la síntesis de gonadotropinas.

Vía de administración: la busirelina se administra por vía intranasal, mientras que la goserelina y la leuprorelina se administran mediante inyección subcutánea.

Indicaciones: los agonistas de la GnRH se utilizan para inducir la ovulación en mujeres con déficit de GnRH, en endometriosis, en la pubertad precoz, y en tumores dependientes de hormonas sexuales y en cáncer de próstata.

Efectos adversos: síntomas parecidos a la menopausia, con sofocos, palpitaciones y descenso de la libido debido a hipogonadismo, así como hemorragia intermenstrual.

Régimen terapéutico: la administración pulsátil de agonistas de la GnRH se hace cada 90 min, con una perfusión de unos minutos. El tratamiento no debe durar más de 6 meses y no se debe repetir.

Antagonistas

El danazol y la gestrinona son ejemplos de antagonistas de la GnRH.

Mecanismo de acción: los antagonistas de la GnRH inhiben la liberación de la GnRH y de las gonadotropinas. Se unen a los receptores de los esteroides sexuales, con efectos androgénicos, antiestrogénicos y antiprogestagénicos.

Vía de administración: oral.

Indicaciones: los antagonistas de la GnRH se administran en caso de endometriosis, trastornos menstruales, incluida la menorragia, enfermedad quística de la mama y ginecomastia.

Contraindicaciones: embarazo, insuficiencia hepática, renal o cardíaca, y enfermedades vasculares.

Efectos adversos: náuseas y vómitos, aumento de peso, efectos androgénicos, como acné e hirsutismo.

Notas terapéuticas: el cetrorelix y el ganirelix son antagonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante, e inhiben la liberación de las gonadotropinas. Se administran por vía parenteral y se utilizan para la infertilidad en centros especializados.

Fármacos oxitócicos

Los fármacos oxitócicos, como la oxitozina, la ergometrina y las prostaglandinas E y F (p. ej., gemeprost [análogo déla

PGE], dinoprostona [PGE] y carboprost [15-metil PGF]) provocan contracciones uterinas.

La oxitocina es una hormona del lóbulo posterior de la hipófisis que actúa en el músculo uterino, produciendo fuertes contracciones, directamente, y también indirectamente, al estimular la síntesis de prostaglandinas en el músculo.

Además, las prostaglandinas maduran y ablandan el cuello uterino, facilitando, además, la expulsión del contenido uterino.

Mecanismo de acción: la oxitocina actúa en los receptores de oxitocina. El mecanismo de la ergometrina no se conoce con detalle, pero podría tener una acción agonista parcial en los receptores α -adrenérgicos o en los de 5-hidroxitriptamina. Las prostaglandinas actúan en los receptores de prostaglandinas.

Vía de administración: el gemeprost y la dinoprostona se administran mediante óvulos vaginales; la ginoprostona también puede administrarse fuera de la cavidad amniótica; la oxitocina se administra mediante perfusión lenta por vía intravenosa, y la oxitocina y la ergometrina se inyectan juntas por vía intramuscular. Las prostaglandinas se pueden administrar mediante perfusión intravenosa.

Indicaciones: las prostaglandinas se utilizan para inducir abortos, mientras que la oxitocina y la dinoprostona se utilizan para la inducción del parto; y la oxitocina, la ergometrina y el carboprost (este último, en los casos que no responden a la oxitocina y la ergometrina) se utilizan para el tratamiento de la tercera fase del parto y para la prevención y tratamiento de la hemorragia posparto.

Contraindicaciones: los fármacos oxitócicos no deben administrarse a mujeres con vasculopatías, y la ergometrina no debe usarse para inducir el parto.

Efectos adversos: náuseas y vómitos, hemorragia vaginal y dolor uterino. La oxitocina puede provocar hipotensión y taquicardia.

HUESO Y CALCIO

Fisiología del hueso y del calcio

El hueso es un tejido formado principalmente por calcio, fosfatos y una matriz de proteínas, además de los componentes de la médula ósea.

El hueso proporciona soporte y nos permite realizar diversos procesos fisiológicos, como la respiración y el movimiento. El hueso también es un tejido activo y crucial en la homeostasia del calcio y del fosfato.

El calcio sérico está controlado, en último término, por la hormona paratiroidea (PTH), un péptido que procede de la paratiroides. La PTH mantiene el calcio sérico, actuando sobre la reabsorción tubular del riñón para reabsorber el calcio ya filtrado y estimulando la activación de la vitamina D. La PTH también actúa directamente sobre el hueso, movilizándolo al calcio. La vitamina D activada (1,25-dihidroxicalciferol) favorece la absorción del calcio desde el intestino. La PTH se secreta en respuesta a las concentraciones séricas bajas de calcio.

La calcitonina, procedente de la tiroides, inhibe la movilización del calcio del hueso y disminuye su reabsorción en los túbulos renales.

Trastornos de los huesos y del calcio

La osteoporosis es una pérdida global de masa ósea y habitualmente se presenta en las mujeres después de la menopausia, cuando los estrógenos disminuyen y la movilización ósea aumenta lentamente. Otras causas de osteoporosis son las siguientes: tirotoxicosis y exceso de glucocorticoides (exógenos o endógenos).

La osteodistrofia se presenta en la insuficiencia renal y se debe a un hiperparatiroidismo secundario. El raquitismo (déficit de vitamina D) es ahora poco frecuente en el mundo industrializado, si bien la variante del adulto, la osteomalacia, no es infrecuente. La hipercalcemia es una urgencia médica y se debe a una neoplasia maligna en la mayoría de los casos.

APUNTES Y SUGERENCIAS

La terapia de rehidratación es tan importante en la hipercalcemia como en la cetoacidosis (hiperglucemia), ya que habrá pérdida de líquidos por la orina debido a una diuresis osmótica.

Fármacos utilizados en los trastornos de los huesos y del calcio

COMUNICACIÓN

La Sra. Price, de 73 años, pesa 44 kg y se presenta con una deformación tumefacta y dolorosa de tipo tenedor en la muñeca. La radiografía muestra que tiene una fractura de ambas apófisis, radial y estiloides cubita (fractura de Colles). El médico estaba preocupado por la baja densidad ósea de la paciente y solicitó una DEXA (densitometría de rayos X con doble nivel de energía). El estudio indicaba que la Sra. Price había desarrollado una osteoporosis prematura. Se procede a alinear manualmente los huesos y se le pone una férula que se revisa 6 semanas después. Se instaura una pauta con alendronato, un bisfosfonato, para aumentar su densidad ósea y prevenir fracturas futuras. También se incluyen suplementos de caldo y vitamina D.

Bisfosfonatos

El etidronato disódico, el alendronato y el pamidronato disódico son ejemplos de bisfosfonatos.

Mecanismo de acción: los bisfosfonatos inhiben, y podrían destruir, los osteoclastos, que son responsables de movilizar el calcio del hueso.

Vía de administración: oral y parenteral.

Indicaciones: prevención de la osteoporosis posmenopáusica y de la osteoporosis inducida por corticoesteroides;

y para el tratamiento de la hipercalcemia secundaria a procesos malignos.

Contraindicaciones: insuficiencia renal.

Efectos adversos: náuseas, reacciones esofágicas (con preparados orales) e hipocalcemia.

Sales de calcio

El gluconato de calcio y el lactato de calcio son sales de calcio.

Mecanismo de acción: los suplementos de calcio reponen las carencias de calcio.

Vía de administración: oral e intravenosa.

Indicaciones: hipocalcemia, déficit de calcio y osteoporosis.

Contraindicaciones: hipercalcemia.

Efectos adversos: problemas digestivos leves, bradicardia y arritmias.

Notas terapéuticas: si se administra el calcio por vía parenteral, se vigilará periódicamente sus concentraciones séricas.

Vitamina D

La vitamina D puede administrarse en su forma inactiva, como ergocalciferol, o en su forma activa, como calcitriol.

Mecanismo de acción: la vitamina D actúa en el intestino, favoreciendo la absorción del calcio de la dieta.

Vía de administración: oral y parenteral.

Indicaciones: deficiencia de vitamina D, hipocalcemia secundaria al hipoparatiroidismo, insuficiencia renal y osteoporosis posmenopáusicas.

Contraindicaciones: hipercalcemia.

Efectos adversos: los síntomas de sobredosis son los siguientes: anorexia, debilidad, náuseas y vómitos, pérdida de peso e hipercalcemia.

Notas terapéuticas: el calcio sérico debe vigilarse estrechamente cuando comienza el tratamiento con vitamina D, especialmente si aparecen síntomas de hipercalcemia.

Calcitonina

Mecanismo de acción: la calcitonina se une a receptores específicos en los osteoclastos, inhibiendo su movilización

del hueso y actuando en el riñón para limitar la reabsorción del calcio desde los túbulos proximales.

Vía de administración: subcutánea o intramuscular.

Indicaciones: hipercalcemia, enfermedad de Paget del hueso, dolor óseo en enfermedades neoplásicas.

Contraindicaciones: se recomienda precaución en caso de antecedentes de alergia o insuficiencia renal.

Efectos adversos: náuseas, vómitos, sofocos, diarrea y hormigueo en las manos.

Modulador selectivo del receptor de estrógenos

El fármaco se llama raloxifeno.

Mecanismo de acción: el raloxifeno posee propiedades tanto antagonistas estrogénicas (endometrio uterino y tejido mamario), como agonistas estrogénicas (metabolismo óseo y lipídico) de los estrógenos.

Vía de administración: oral.

Indicaciones: tratamiento y prevención de la osteoporosis posmenopáusicas.

Contraindicaciones: antecedentes de tromboembolia venosa, hemorragia uterina no diagnosticada, insuficiencia hepática o renal grave, embarazo y lactancia materna.

Efectos adversos: tromboembolia venosa, tromboflebitis, sofocos, calambres en las piernas, edema periférico, síntomas de tipo gripal.

Notas terapéuticas: puede reducir la incidencia de cáncer de mama con receptores de estrógenos positivos, así como las complicaciones cardiovasculares, pero aún no dispomos de datos definitivos.

Fármacos futuros

Denosumab está aprobado para la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con riesgo de fractura. Actualmente, se está valorando su uso en varones que reciben ablación hormonal para el cáncer de próstata. Se ha demostrado que es tan eficaz como los bisfosfonatos en el tratamiento de pérdida ósea, y solo tiene que administrarse cada 6 meses por vía subcutánea.

Riñón y aparato urinario

7

Objetivos

Deberías ser capaz de:

- Comprender la función del riñón y del aparato urinario
- Conocer qué fármacos afectan al riñón y a la función urinaria, y el modo en que lo hacen
- Conocer las indicaciones, contraindicaciones y reacciones adversas de los fármacos utilizados.

CONCEPTOS BÁSICOS

A pesar de que suponen solo el 1% del peso corporal total, los riñones reciben aproximadamente el 25% del gasto cardíaco.

El volumen de plasma filtrado por los riñones se conoce como tasa de filtración glomerular (FG), y es igual aproximadamente a 180 l/día en una persona de 70 kg, lo que significa que todo el volumen plasmático se filtra unas 60 veces al día. Los riñones tienen una gran reserva funcional, y la pérdida de un riñón normalmente no suele producir efectos perjudiciales. Los uréteres transportan la orina desde el riñón a la vejiga de la orina, donde se almacena. Después, la orina la abandona a través de la uretra. En las mujeres, se trata de un conducto corto que se abre inmediatamente por delante de la vagina. En los hombres, es un conducto más largo que atraviesa la próstata y el pene. Los riñones tienen las funciones más complejas (v. a continuación), mientras que la vejiga de la orina actúa de bolsa de almacenamiento, y el uréter y la uretra actúan principalmente de conductos para el transporte de la orina.

RIÑÓN

Funciones del riñón

El riñón posee varias funciones:

- Regulación del contenido de agua corporal
- Regulación del contenido y de la composición mineral del organismo
- Regulación del pH del organismo
- Excreción de los productos de desecho del metabolismo, por ejemplo, urea, ácido úrico y creatinina
- Excreción de sustancias extrañas, por ejemplo, fármacos
- Secreción de renina, eritropoyetina y 1,25-dihidroxitamina D₃
- Gluconeogénesis.

Nefrona

Cada riñón está formado aproximadamente por un millón de unidades funcionales, conocidas como nefronas (fig. 7.1). Cada nefrona consta de:

- Un corpúsculo renal, formado por un glomérulo y una cápsula de Bowman.
- Un túbulo, formado por el túbulo proximal, el asa de Henle, el túbulo contorneado distal y el conducto colector.

Irrigación sanguínea

La sangre llega a cada riñón a través de la arteria renal, que se divide en muchas ramas antes de formar las arteriolas aferentes. Esas arteriolas aferentes entran en los capilares glomerulares (los glomérulos) y salen como arteriolas eferentes.

La arteriola eferente que abandona la mayoría de las nefronas se ramifica inmediatamente, formando un grupo de capilares que se conocen como capilares peritubulares, intensamente ramificados, que forman una red de capilares que rodean los túbulos en la corteza: en esos capilares se produce la reabsorción desde el túbulo, y desde ellos se secretan varias sustancias hacia el túbulo.

Filtración glomerular

Durante la filtración glomerular, la fracción líquida de la sangre se ve obligada en el glomérulo a atravesar el endotelio capilar, una membrana basal y el epitelio de la cápsula de Bowman, para entrar en un espacio lleno de líquido que se conoce como «espacio de Bowman».

Se filtra aproximadamente el 20% del plasma que entra en el glomérulo. El líquido filtrado se conoce como filtrado glomerular y consiste en plasma sin proteínas.

Función tubular

Los túbulos participan en la reabsorción y la secreción. Los componentes importantes del plasma tienden a ser

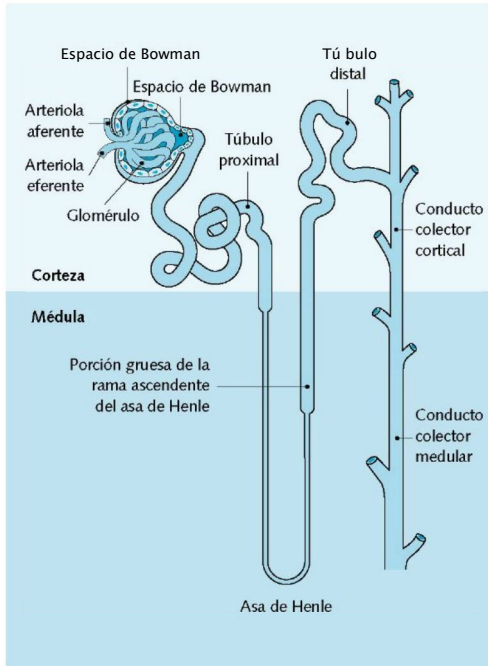


Fig. 7.1 Estructura yuxttaglomerular de la nefrona. (Reproducido a partir de Page et al., 2006.)

reabsorbidos prácticamente en su totalidad, como el sodio y la glucosa, que lo son en un 99-100%, mientras que los productos de desecho solo se reabsorben parcialmente; por ejemplo, se reabsorbe aproximadamente el 45% de la urea.

Los túbulos secretan iones de hidrógeno y potasio, así como algunos compuestos orgánicos, como la creatinina, y fármacos, como la penicilina.

Reabsorción de sodio y agua

Se reabsorbe aproximadamente el 99% del agua y el sodio filtrado, pero no se secreta ninguno de ellos.

El sodio se bombea al exterior de las células tubulares hacia el intersticio mediante la bomba Na^+/K^+ ATPasa, presente en su membrana basolateral. De esta forma, se establece un gradiente de concentración de sodio, con una concentración alta dentro del filtrado en la luz del túbulo y una concentración de sodio baja dentro del citoplasma de las células tubulares. Este gradiente forma la base de la mayor parte de los procesos de reabsorción y secreción que se producirán posteriormente. La reabsorción de sodio desde la luz varía en función de la sección del túbulo (figs. 7.2-7.5).

El agua se reabsorbe mediante difusión pasiva, seguida del movimiento de iones de sodio y mediante canales específicos de agua (aquaporinas) en los túbulos

colectores, con lo que se aumenta mucho la reabsorción de agua.

Túbulo proximal

La cápsula de Bowman se extiende en el túbulo proximal, que está formado por una sección contorneada inicial y una sección recta. El túbulo proximal es permeable al agua y a los iones, y es el lugar en que se secretan muchos fármacos. Aproximadamente dos tercios del volumen filtrado se vuelve a reabsorber hacia la sangre desde el túbulo proximal.

El movimiento de sodio en la célula está acoplado con el de la glucosa y los aminoácidos, mientras que el movimiento del cloruro se produce mediante difusión pasiva (v. fig. 7.2). La reabsorción de bicarbonato también tiene lugar en el túbulo proximal.

Asa de Henle

El asa de Henle consiste en una rama descendente, una rama ascendente fina y una rama ascendente gruesa.

El 25% del sodio filtrado se reabsorbe en la rama ascendente gruesa (v. fig. 7.3), pero esta porción del túbulo es impermeable al agua. El aumento de la carga de solutos (sodio) en el intersticio entre la rama ascendente y los túbulos colectores configura un gradiente osmótico que permite, a continuación, la reabsorción de agua desde los túbulos colectores: es el sistema multiplicador a contracorriente.

Aparato yuxttaglomerular

En el lugar en que las arteriolas aferente y eferente entran en el glomérulo, se encuentra un grupo de células especializadas, la mácula densa, que forman una estructura que se conoce como aparato yuxttaglomerular. Esas células secretan renina, que es un componente fundamental del sistema renina-angiotensina, implicado directamente en el tono vascular y en la liberación de la aldosterona (v. capítulo 2).

Túbulo contorneado distal y túbulo colector

El túbulo distal es continuación del conducto colector. El conducto colector es el lugar en el que los túbulos de muchas nefronas se fusionan antes de drenar en la pelvis renal. La pelvis renal continúa en el uréter.

La parte final del túbulo distal y el conducto colector contienen dos tipos de células (v. fig. 7.5):

- Células principales, que contienen canales de sodio y potasio
- Células intercalares, que contienen H^+ -ATPasas que secretan hidrogeniones.

El movimiento del sodio que entra en las células principales es mayor que el de potasio que sale de ellas, por lo que se establece una diferencia de potencial negativa. El sodio es transportado a través de la membrana basolateral por la NaVK^+ ATPasa, y el potasio es desplazado hacia el interior de la célula antes de ser obligado a salir, precisamente por el potencial negativo.



Fig. 7.2 El túbulo proximal es uno de los lugares de reabsorción del bicarbonato (HCO_3^-). En el citoplasma se forma ácido carbónico (H_2CO_3) por la acción de la anhidrasa carbónica (c.a.) sobre dióxido de carbono (CO_2) y agua. El H_2CO_3 se disocia inmediatamente en HCO_3^- , cuyo gradiente de concentración va disminuyendo a través de la membrana basolateral, moviéndose a favor de su gradiente de concentración y a H^+ , que es secretado hacia la luz del túbulo en intercambio con Na^+ . En la luz, el H^+ se combina con el HCO_3^- filtrado, para formar H_2CO_3 y, a continuación, CO_2 y agua, que pueden difundir de vuelta hacia la célula. (Reproducido a partir de Page et al., 2006.)

Esta parte del túbulo es el lugar principal para la secreción de potasio.

La parte final del túbulo distal y el conducto colector también contienen receptores para los mineralocorticoides. Cuando la aldosterona se une a ellos, produce un incremento de la síntesis de canales de Na^+ y de K^+ , de Na^+/K^+ ATPasa y de ATP, de manera que aumenta la reabsorción de Na^+ y también la secreción de K^+ y H^+ .

El túbulo colector también es el lugar en que se reabsorbe el agua a través de los canales específicos de agua, o aquaporinas. El ajuste fino de la cantidad de agua que se debe reabsorber está controlado por el hipotálamo, que gobierna la cantidad de hormona antidiurética (ADH o vasopresina) que debe ser liberada desde la hipófisis. La liberación de ADH da lugar a la inserción de más aquaporinas en la membrana luminal y, por lo tanto, a la reabsorción de más agua (v. capítulo 2).

El péptido natriurético auricular, que procede de las aurículas cardíacas en respuesta a la sobrecarga de líquido, parece actuar en la parte distal de la nefrona, provocando la diuresis de agua y solutos. Se trata de un objetivo potencial para la intervención terapéutica en el futuro.

APUNTES Y SUGERENCIAS

Existen varios canales de sodio diferentes en el túbulo renal, motivo por el cual los diversos fármacos diuréticos actúan en distintos lugares a lo largo de su recorrido, y también tienen acciones moleculares y efectos clínicos secundarios diferentes.

DIURÉTICOS

COMUNICACIÓN

La Sra. Hurst, de 77 años, presenta disnea y cansancio que han ido en aumento. También ha notado que tiene los tobillos hinchados, lo que le impide utilizar sus botas de agua favoritas. Tiene antecedentes médicos de angina,

toma ácido acetilsalicílico con regularidad y trinitrato de glicerilo cuando lo necesita. Según el ECG y el estudio del péptido natriurético de tipo B, se le diagnosticó una insuficiencia cardíaca.

Para sus síntomas, debidos al edema de pulmón y al edema periférico, recibió tratamiento con el diurético del asa furosemida, con el objetivo de que disminuyera su sobrecarga de líquidos. Simultáneamente, se comenzó con la administración de enalapril (un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina [ECA]) y carvedilol (un 3-bloqueante), ya que estos fármacos mejoran los síntomas y disminuyen la mortalidad.

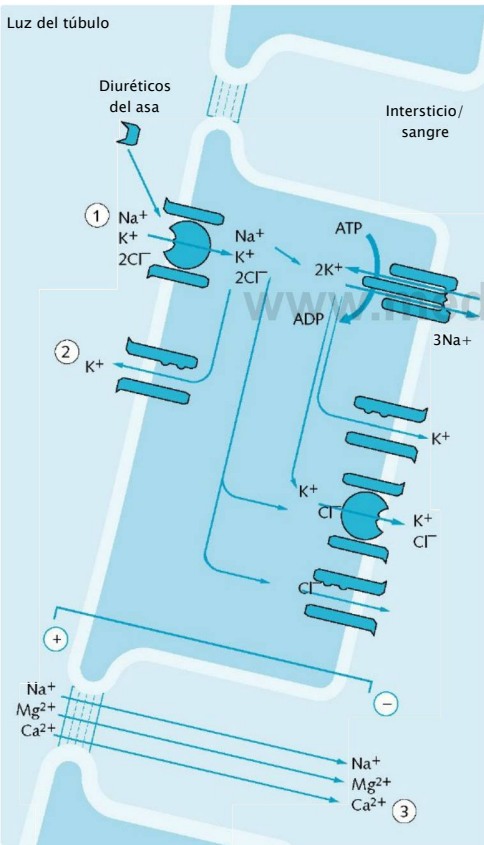


Fig. 7.3 Mecanismo de transporte en la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle. Los diuréticos del asa bloquean el cotransportador $\text{Na}^+/\text{K}^+ / 2\text{Cl}^-$ (1), con lo que aumenta la excreción de Na^+ y Cl^- . Esos fármacos también disminuyen la diferencia de potencial a través de las células del túbulo, que se debe a la recirculación de K^+ (2), lo que aumenta la excreción de Ca^{2+} y Mg^{2+} al inhibir la difusión paracelular (3). (Reproducido a partir de Page et al., 2006.)

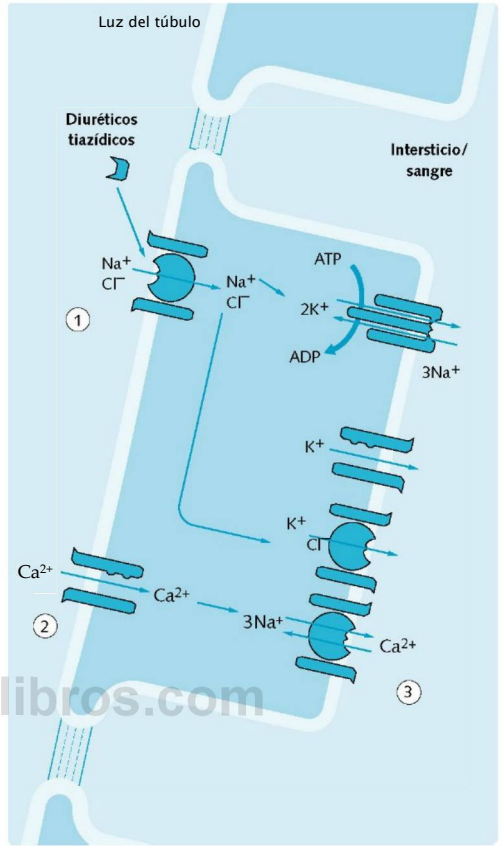


Fig. 7.4 Mecanismos de transporte en la porción inicial del túbulo distal. Los diuréticos tiazídicos incrementan la excreción de Na^+ y Cl^- al inhibir el cotransportador de Na^+Cl^- (1). Estos fármacos aumentan la reabsorción de Ca^{2+} (2) mediante un mecanismo que podría implicar la estimulación del cotransporte de $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ (3), debido al aumento del gradiente de concentración de Na^+ a través de la membrana basolateral. (Reproducido a partir de Page et al., 2006.)

Los diuréticos son fármacos que funcionan en los riñones, incrementando el volumen de orina al reducir la reabsorción de sal y agua desde los túbulos. Se prescriben para el tratamiento del edema, en el que se produce un incremento del volumen del líquido intersticial, que es la causa de la tumefacción tisular.

El edema se produce cuando la velocidad de formación de líquido es mayor que la de su reabsorción desde el líquido intersticial hacia los capilares. Las causas más frecuentes del edema sistémico son las siguientes:

- Insuficiencia cardíaca congestiva
- Hipalbuminemia (por insuficiencia hepática o síndrome nefrótico).

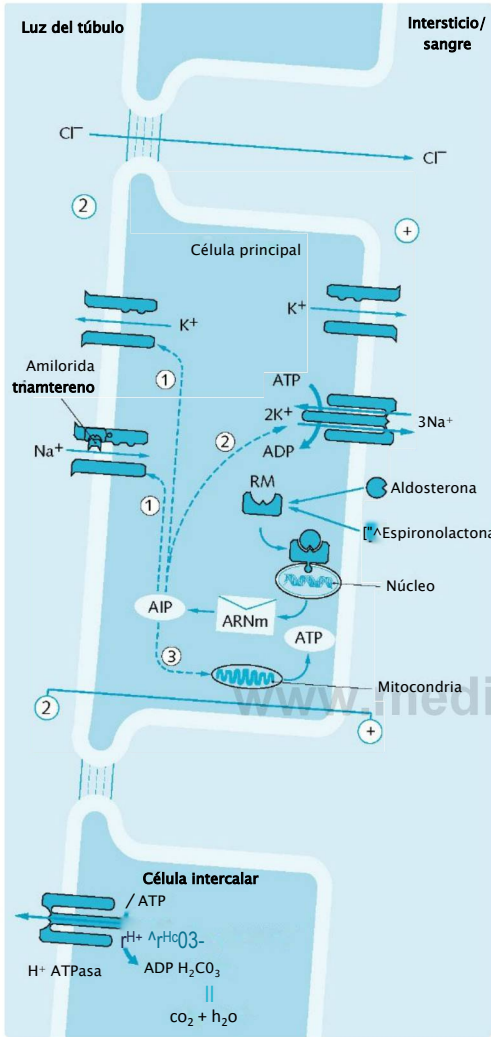


Fig. 7.5 Mecanismos de transporte al final del túbulo distal y en el conducto colector. La amilorida y el triamtereno bloquean los canales lumbales de Na⁺, con lo que se reduce la diferencia de potencial negativo con la luz tubular de las células principales y disminuye la fuerza que impulsa la secreción de K⁺ desde las células principales y la de H⁺ desde las células intercalares. El efecto neto es el aumento de la excreción de Na⁺ y el descenso de la excreción de K⁺ y H⁺. La aldosterona se une a los receptores mineralocorticoides (RM) del citoplasma, con lo que se estimula la producción de proteínas inducidas por aldosterona (PIA), que: 1) activa e incrementa la síntesis de canales de Na⁺ y K⁺; 2) aumenta la síntesis de Na⁺/K⁺ ATPasa, y 3) aumenta la producción mitocondrial de adenosín trifosfato (ATP). Por último, la aldosterona disminuye la excreción de Na⁺ y aumenta la excreción de K⁺ y H⁺ en la orina, mientras que la espironolactona, un antagonista de la aldosterona, tiene los efectos opuestos. (Reproducido a partir de Page et al., 2006.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

La salida de líquido desde el espacio intravascular hacia el compartimento intersticial da lugar a un estado de hipovolemia aparente. La escasa perfusión de los riñones activa el sistema renina-angiotensina, que provoca, a su vez, la retención de sodio y agua, y exacerba el problema del edema.

Tipos de diuréticos

Diuréticos del asa

La furosemida, la bumetanida y la torasemida son ejemplos de diuréticos del asa.

Los diuréticos del asa provocan la excreción del 15-25% del sodio filtrado, frente a la cifra normal del 1% o menos. Esto puede provocar una diuresis muy intensa.

Lugar de acción: los diuréticos del asa actúan en la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle.

Mecanismo de acción: los diuréticos del asa inhiben el cotransportador de Na⁺K⁺Cl⁻ en la membrana luminal (v. fig. 7.3), y aumentan la cantidad de sodio que llega al conducto colector y, por lo tanto, aumentan la secreción de K⁺ y H⁺. También se inhibe la reabsorción de calcio y magnesio, debido al descenso de la diferencia de potencial a través de la célula que se genera normalmente por la recirculación del potasio.

Los diuréticos del asa producen adicionalmente vasodilatación, lo que, a menudo, consigue aliviar los síntomas clínicos antes del inicio de la diuresis.

Vía de administración: oral, intravenosa e intramuscular. La vía intravenosa se utiliza en caso de urgencia, ya que su efecto terapéutico es mucho más rápido (aproximadamente 30 min en comparación con las 4-6 h de la administración oral).

Indicaciones: edema agudo de pulmón, oliguria debida a insuficiencia renal aguda e insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) refractaria, e hipertensión.

Contraindicaciones: los diuréticos del asa no deben administrarse a pacientes con insuficiencia renal grave. Se deben administrar solo con extrema precaución a los pacientes que estén tomando:

- glucósidos cardiotónicos (ya que la hipopotasemia causada por los diuréticos del asa potencia la acción de los glucósidos cardiotónicos y, en consecuencia, aumenta el riesgo de arritmias inducidas por los glucósidos)
- antibióticos aminoglucósidos, ya que interactúan con los diuréticos del asa y aumentan el riesgo de ototoxicidad y posible pérdida de audición.

Efectos adversos: hipopotasemia, hiponatremia, hiperuricemia, hipotensión e hipovolemia. Se puede producir alcalosis metabólica, debido al aumento de la secreción de hidrógeno y, por lo tanto, de su excreción. También es posible la hipocalcemia y la hipomagnesemia.

APUNTES Y SUGERENCIAS

La mayoría de los diuréticos bloquean la reabsorción de sodio desde el túbulo renal. Una elevada carga de solutos en el túbulo da lugar a una diuresis osmótica.

Tiazidas y diuréticos relacionados

La bendroflumetiazida, la clortalidona, la metolazona y la indapamida son ejemplos de tiazidas o diuréticos relacionados.

Las tiazidas producen una diuresis moderada, que provoca la excreción del 5-10% del sodio filtrado.

Lugar de acción: los diuréticos tiazídicos actúan en la porción inicial del túbulo distal.

Mecanismo de acción: los diuréticos tiazídicos inhiben el cotransportador Na^+/Cl^- en la membrana luminal (v. fig. 7.4) y, además, al igual que los diuréticos del asa, aumentan la secreción de K^+ y H^+ hacia los conductos colectores, pero, a diferencia de aquellos, disminuyen la excreción de Ca^{2+} por un mecanismo relacionado posiblemente con la estimulación de un intercambio de $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ a través de la membrana basolateral, que se produce como consecuencia del descenso de la concentración de sodio en la célula tubular.

Vía de administración: oral, con un efecto máximo a las 4-6 h.

Indicaciones: hipertensión y edemas secundarios a ICC, hepatopatía o síndrome nefrótico. Se utilizan en ocasiones para la profilaxis de la litiasis renal cálcica.

Contraindicaciones: hipopotasemia, hiponatremia e hipercalcemia. Se recomienda precaución cuando se prescriban a pacientes que toman glucósidos cardiotónicos o que tienen diabetes mellitus (las tiazidas pueden causar hiperglucemia).

Efectos adversos: hipopotasemia, hiperuricemia, hiponatremia, hipermagnesemia, hipercalcemia y alcalosis metabólica.

Diuréticos ahorradores de potasio

La espironolactona, la amilorida y el triamtereno son diuréticos ahorradores de potasio.

Los diuréticos ahorradores de potasio producen una diuresis leve, con la excreción del 2-3% del sodio filtrado.

Lugar de acción: los diuréticos ahorradores de potasio actúan en la porción final del túbulo distal y en el conducto colector (v. fig. 7.5).

Mecanismo de acción: hay dos clases de diuréticos ahorradores de potasio:

- Bloqueantes de los canales de sodio: como la amilorida y el triamtereno. Estos fármacos bloquean la reabsorción de sodio por las células principales, reduciendo, en consecuencia, la diferencia de potencial a través de la célula y, con ello, la secreción de K^+ . También se reduce la secreción de H^+ desde las células intercalares.
- Antagonistas de la aldosterona: como la espironolactona. La espironolactona es un antagonista competitivo de los receptores de la aldosterona y, por lo tanto, disminuye la reabsorción de Na^+ y, en consecuencia, la secreción de K^+ y H^+ . El grado de diuresis depende de las concentraciones de aldosterona.

Vía de administración: oral.

Indicaciones: junto con otros diuréticos (tiazidas y diuréticos del asa), se utilizan en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca y la hipertensión, para mantener normales las concentraciones séricas de potasio.

Los antagonistas de la aldosterona se utilizan para el tratamiento del hiperaldosteronismo, que puede ser primario

(síndrome de Conn) o secundario (como consecuencia de ICC, hepatopatía o síndrome nefrótico).

Contraindicaciones: los diuréticos ahorradores de potasio interactúan con los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, aumentando el riesgo de hiperpotasemia. No deben administrarse a pacientes con insuficiencia renal.

Efectos adversos: problemas digestivos, hiperpotasemia e hiponatremia. Los antagonistas de la aldosterona producen una gran variedad de efectos adversos, como ginecomastia, trastornos menstruales y disfunción sexual masculina.

Notas terapéuticas: la administración de espironolactona en dosis bajas tiene efectos beneficiosos en la ICC. Existen varios medicamentos que combinan un diurético ahorrador de potasio con una tiazida o un diurético del asa, por ejemplo, coamilofruse, que contiene amilorida y furosemida. Pueden consultarse estos fármacos en el *British National Formulary (BNF)*.

Diuréticos osmóticos

El manitol es un diurético osmótico.

Lugar de acción: los diuréticos osmóticos ejercen sus efectos en los segmentos tubulares que son permeables al agua; en el túbulo proximal, la rama descendente del asa de Henle y los conductos colectores.

Mecanismo de acción: los diuréticos osmóticos se filtran libremente en el glomérulo y, a veces, se reabsorben, pero solo parcialmente. La reabsorción pasiva del agua se reduce por la presencia de este soluto no reabsorbible dentro de la luz del túbulo. El efecto neto es el aumento de la pérdida de agua, con una pérdida de sodio relativamente menor.

Vía de administración: el manitol se administra por vía intravenosa.

Indicaciones: los diuréticos osmóticos se utilizan principalmente para el tratamiento de la hipertensión intracraneal y, en pocas ocasiones, para la hipertensión intraocular (glaucoma).

Contraindicaciones: insuficiencia cardíaca congestiva y edema de pulmón.

Efectos adversos: escalofríos y fiebre.

Notas terapéuticas: los diuréticos osmóticos se utilizan raramente en la insuficiencia cardíaca, ya que la expansión de volumen sanguíneo puede ser mayor que el grado de diuresis producida.

APARATO URINARIO

Retención urinaria

La retención urinaria aguda se trata con sondaje uretral. La retención urinaria crónica normalmente es indolora, y el tratamiento depende de la etiología subyacente. En los hombres, la causa más frecuente de la retención urinaria crónica es la hiperplasia prostática benigna (HBP). La cirugía es el tratamiento definitivo, si bien muchos pacientes pueden recibir tratamiento farmacológico. Para tratar la obstrucción de la salida de la vejiga de la orina secundaria a la HBP, se utilizan tres clases de fármacos:

- a-bloqueantes
- Parasimpaticomiméticos
- Antiandrógenos.

ct-bloqueantes

La doxosinay la prazosina son ejemplos de a-bloqueantes, que actúan relajando el músculo liso en la unión vesicouretral, aumentando, por lo tanto, el flujo de la orina. Como los a-bloqueantes también se utilizan como vasodilatadores en la enfermedad cardiovascular (v. capítulo 2), la hipotensión puede ser un efecto secundario, si bien estos fármacos se toleran bien en general.

Parasimpaticomiméticos

Los parasimpaticomiméticos, como el betanecol, actúan aumentando la contracción del músculo detrusor. Su efecto es más potente cuando existe una obstrucción a la salida de la vejiga de la orina y no actúan en la retención urinaria aguda. Los efectos secundarios son los siguientes: sudoración, bradicardia y cólico intestinal. En la actualidad, se utilizan solo ocasionalmente, ya que han sido sustituidos por el sondaje.

Antiandrógenos

La finasterida es un inhibidor específico de la enzima 5 α -reductasa, que convierte la testosterona en dihidrotestosterona, más potente como andrógeno. Esta inhibición reduce el tamaño de la próstata y mejora el flujo de la orina. Los antiandrógenos se describen en el capítulo 6.

Incontinencia urinaria

COMUNICACIÓN

El Sr. Raheem, de 80 años, se presenta con antecedentes de aumento de la nicturia, tenesmo y reducción del flujo urinario en los últimos 2 años. El análisis de orina fue negativo. La función renal y la ecografía fueron normales. La diuresis mostró un deterioro moderado. El tacto rectal demostró una próstata lisa y aumentada de tamaño, que indica una hiperplasia prostática benigna. El antígeno prostático sérico fue normal, apoyando el diagnóstico de hiperplasia prostática benigna (más que cáncer de próstata). El paciente se mostró reacio a someterse a la cirugía y rechazó la resección transuretral de la próstata (RPTU), por lo que se le prescribió un tratamiento con tamsulosina, un bloqueante α -adrenérgico.

La incontinencia urinaria es, por definición, la incapacidad para retener la orina. Hay tres tipos principales de incontinencia urinaria:

- Incontinencia verdadera
- Incontinencia de esfuerzo
- Incontinencia de urgencia.

La incontinencia de urgencia es el único tipo que, en la práctica, es susceptible de terapia farmacológica, principalmente con fármacos antimuscarínicos.

Antimuscarínicos

La oxibutinina es el antimuscarínico más utilizado para la incontinencia de urgencia.

Mecanismo de acción: la oxibutinina relaja el músculo detrusor de la vejiga de la orina.

Vía de administración: oral y transdérmica (parches).

Indicaciones: polaquiuria, micción imperiosa e incontinencia de urgencia.

Contraindicaciones: obstrucción intestinal, obstrucción importante a la salida de la vejiga y glaucoma.

Efectos adversos: sequedad de boca, estreñimiento, visión borrosa, náuseas y vómitos.

Notas terapéuticas: los efectos secundarios principales se deben al efecto anticolinérgico, y habitualmente están relacionados con la dosis.

Disfunción eréctil

La disfunción eréctil (impotencia) es un problema frecuente en todo el mundo y tiene varias causas.

El pene está inervado por nervios autónomos (involuntarios) y somáticos (voluntarios). La inervación parasimpática provoca la erección, y la simpática es la responsable de la eyaculación. La neurotransmisión no adrenérgica y no colinérgica (NANC) también parece favorecer la erección.

Se cree que el óxido nítrico es el mediador principal en la inducción y mantenimiento de una erección. Esta molécula altamente reactiva activa la enzima guanilil ciclasa, que posteriormente genera guanosín monofosfato cíclico (GMPc).

La síntesis de GMPc activa, a su vez, una proteína cinasa, que fosforila los canales iónicos en la membrana plasmática e hiperpolariza la célula muscular lisa. Los iones de calcio intracelulares son, en consecuencia, secuestrados en el retículo endoplásmico, y se inhibe la entrada de calcio en la célula al cerrarse los canales de calcio. El efecto global de la disminución de calcio intracelular es la relajación del músculo liso y el aumento del flujo sanguíneo hacia el pene.

Aunque el óxido nítrico tiene una semivida muy breve y es molecularmente inestable, el GMPc se degrada por un grupo de enzimas específicas, las fosfodiesterasas, que consigue posteriormente que el pene vuelva a su estado flácido. Se cree que la fosfodiesterasa 5 es la molécula principal dentro del pene, y es claramente una diana para la terapéutica farmacológica.

Inhibidores de la fosfodiesterasa

El sildenafil es un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa 5.

Mecanismo de acción: inhibición de la degradación de GMPc mediada por la fosfodiesterasa. Las concentraciones intracelulares mayores de GMPc dan lugar a la relajación continuada del músculo liso del pene y al mantenimiento de la erección.

Vía de administración: oral.

Indicaciones: disfunción eréctil. Existen unas directrices estrictas en el Reino Unido sobre los grupos de pacientes a los que se les puede prescribir sildenafil en el Servicio Nacional de Salud, y son los siguientes: diabetes, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, poliomielitis, cáncer de próstata, lesión grave de la pelvis, enfermedad neurológica monogénica, espina bífida o lesión de la médula espinal. Para consultar una relación exhaustiva de los criterios, consulta el *BNF*.

Contraindicaciones: tratamiento concurrente con nitratos. Afecciones en las que no sea aconsejable la vasodilatación o la actividad sexual.

Efectos adversos: dispepsia, cefalea, sofocos y alteraciones visuales.

Notas terapéuticas: la inhibición inespecífica de la fosfodiesterasa 6 en la retina es la responsable de las alteraciones ocasionales del color que presenta la visión de algunos pacientes. La erección no se producirá a menos que haya una estimulación sexual.

Prostaglandina E₁

El alprostadil es un análogo sintético de la prostaglandina E₁.

Mecanismo de acción: tiene un efecto parecido al del óxido nítrico en el músculo liso del pene.

Vía de administración: inyección directa en el cuerpo cavernoso del pene o en la uretra.

Indicaciones: disfunción eréctil.

Contraindicaciones: predisposición a una erección prolongada, estenosis uretral y uso de otros fármacos para la disfunción eréctil.

Efectos adversos: dolor en el pene y priapismo.

APUNTES Y SUGERENCIAS

Las fosfodiesterasas degradan los nucleótidos cíclicos AMPc y GMPc. Los inhibidores de las fosfodiesterasas, como el sildenafil, y las xantinas menos específicas, como la teofilina, provocan la acumulación de estos mediadores y dan lugar a los efectos fisiológicos de dichos fármacos.

Objetivos

Deberías ser capaz de:

- Comprender la función del aparato digestivo
- Conocer qué fármacos afectan a la función digestiva
- Conocer las indicaciones, contraindicaciones y reacciones adversas de los fármacos utilizados.

ESTÓMAGO

Conceptos básicos

El estómago no solo actúa como una bolsa en la que se almacenan los alimentos, sino que también ayuda a su degradación, tanto mecánica como químicamente (mediante ácido clorhídrico y enzimas digestivas). La úlcera péptica y la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) son dos de los problemas más frecuentes que se pueden presentar en el estómago.

Úlcera péptica

El epitelio gástrico secreta varias sustancias: ácido clorhídrico (HCl) (células parietales), enzimas digestivas (células pépticas) y moco (células secretoras de moco). El ácido y las enzimas convierten el alimento en una pasta semilíquida llamada quimo. El moco protege al estómago de sus propias secreciones corrosivas.

La úlcera péptica se produce como consecuencia de una fisura en la mucosa que recubre el tubo digestivo, causada por el ataque del ácido y las enzimas. La mucosa sin protección sufre con rapidez un proceso de autodigestión que provoca varios daños: inflamación o gastritis, necrosis, hemorragia e incluso perforación cuando aumenta la profundidad de la erosión.

Las úlceras gástricas y duodenales difieren en su localización, epidemiología, incidencia y etiología, pero se presentan con síntomas parecidos y su tratamiento se basa en principios similares. La enfermedad ulcerosa péptica es una dolencia crónica, recurrente y frecuente que afecta al menos al 10% de la población en los países industrializados. La bacteria *Helicobacter pylori* es importante en la patogenia en una proporción importante de casos.

COMUNICACIÓN

El Sr. Springfields es un empleado municipal de 40 años de edad que acude al servicio de urgencias con dolor epigástrico que se alivia con la ingesta de alimentos. Huele intensamente a alcohol y tabaco. Ha vomitado

sangre de color oscuro, que aún puede verse en su camisa. Admite que ha tenido melenas y pérdida de peso reciente. Refiere antecedentes de tabaquismo con 20 paquetes/año y antecedentes de dolor lumbar desde hace 1 año, para el que toma ibuprofeno.

El paciente está pálido y taquicárdico y su presión arterial es de 110/65 mmHg. La endoscopia flexible digestiva alta demuestra la presencia de una úlcera superficial cubierta por un coágulo de sangre. Se toma una biopsia para el análisis de *H. pylori*, que es positivo. Se inicia el tratamiento con oxígeno y transfusiones de sangre. También recibe tratamiento para erradicar el *H. pylori* (un inhibidor de la bomba de protones y antibiótico), consistente en omeprazol, amoxicilina y metronidazol.

Factores protectores

Las defensas de la mucosa frente al ataque de los ácidos y enzimas están compuestas por:

- La barrera mucosa (de aproximadamente 5 mm de espesor), una matriz en la que se secretan iones de bicarbonato, produciendo un gradiente amortiguador.
- El epitelio de la superficie, que requiere la presencia de las prostaglandinas E_2 e I_2 , que son sintetizadas por la mucosa gástrica. Se cree que ambas ejercen una acción citoprotectora, al aumentar el flujo sanguíneo hacia la mucosa.

Secreción de ácido

La regulación de la secreción de ácido por las células parietales es un proceso especialmente importante en la úlcera péptica y constituye uno de los objetivos principales para las acciones de estos fármacos (fig. 8.1). Las células parietales gástricas poseen una bomba de protones exclusiva que cataliza el intercambio de H^+ intracelular por K^+ extracelular, dando lugar a la secreción de ácido en forma de HCl. Dicha secreción está controlada por la activación de tres receptores principales situados en la membrana basolateral de la célula parietal. Son los receptores:

- De gastrina, que responden a la gastrina secretada por las células G del antro gástrico

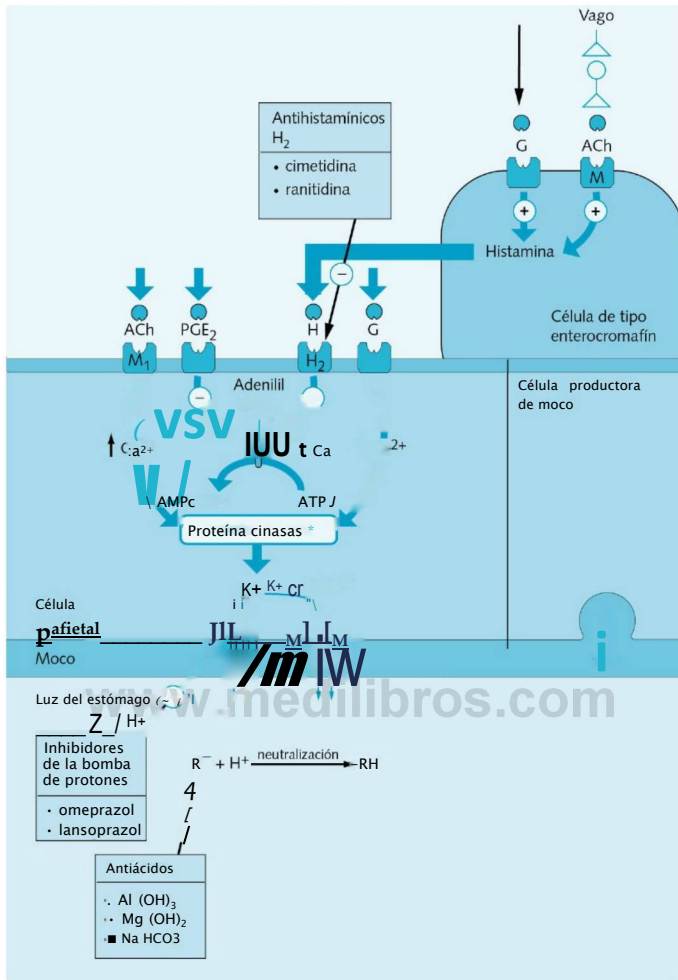


Fig. 8.1 La secreción de ácido por las células parietales se reduce mediante antagonistas muscarínicos, antihistamínicos H_2 e inhibidores de la bomba de protones. La gastrina (G) y la acetilcolina (ACh) estimulan directamente las células parietales para aumentar la secreción de ácido, y también estimulan las células de tipo enterocromafín para secretar histamina, que actúa, a continuación, en los receptores H_2 de las células parietales. Los antiácidos elevan el pH luminal neutralizando los hidrogeniones. Los reforzadores de la mucosa se adhieren y protegen el nicho ulceroso, y pueden matar al *Helicobacter pylori*. (Reproducido a partir de Page et al., 2006.)

- De histamina (H_2), que responden a la histamina secretada desde las células paracrinas de tipo enterocromafín adyacentes a las células parietales
- Muscarínicos (M_1 , M_3), situados en las células parietales, que responden a la acetilcolina (ACh) liberada desde las neuronas que inervan dichas células.

Aunque las células parietales poseen receptores muscarínicos y de gastrina, tanto la ACh como la gastrina ejercen su efecto secretor de ácido principalmente a través de mecanis-

mos indirectos, al estimular la liberación de histamina desde las células de tipo enterocromafín cercanas. Entonces, la histamina actúa localmente en las células parietales, en las que la activación del receptor H_2 da lugar a la estimulación de la adenilil ciclasa y a la consecuente secreción de ácido. La producción excesiva de gastrina desde un tumor poco frecuente, el gastrinoma, puede provocar una producción excesiva de ácido y úlceras pépticas, una afección que se conoce con el nombre de síndrome de Zollinger-Ellison.

Reflujo gastroesofágico

En condiciones normales, la presencia del esfínter esofágico inferior (EEI) impide que el contenido del estómago vuelva a entrar en el esófago. La pérdida del tono del EEI o el aumento de la presión intraabdominal son la causa más frecuente de la ERGE, de la cual la pirosis es el síntoma cardinal. Las opciones de tratamiento conservador son las siguientes: pérdida de peso y elevar la cabecera de la cama del paciente. Deben evitarse los factores precipitantes, como el consumo excesivo de tabaco y alcohol. Los fármacos utilizados en la ERGE son los mismos que los utilizados en otros trastornos relacionados con el ácido gástrico (fig. 8.2).

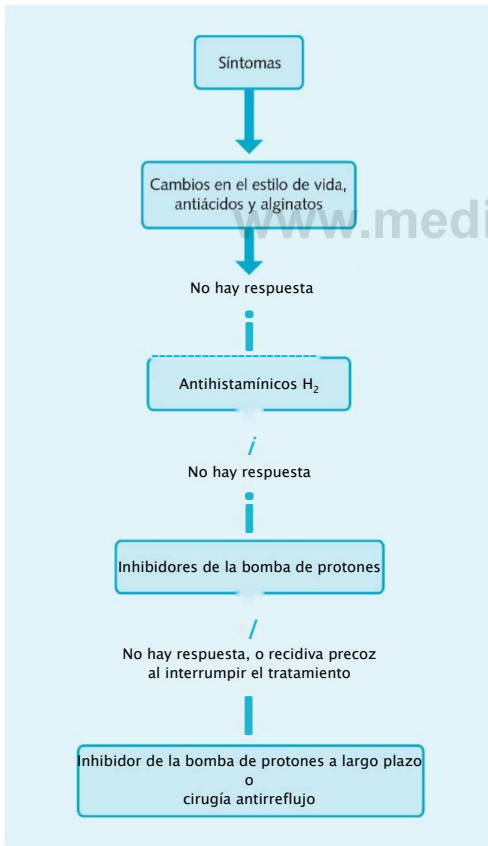


Fig. 8.2 Tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico: abordaje escalonado. (Adaptado de Haslett et al. *Davidson's Principles and Practice of Medicine*, 18th edition, Churchill Livingstone, Edinburgo, 1999.)

Prevención y tratamiento de la úlcera péptica

Los fármacos que son eficaces para el tratamiento de las úlceras pépticas reducen o neutralizan la secreción de ácido gástrico o aumentan la resistencia de la mucosa ante el ataque del ácido y la pepsina. Por lo tanto, las úlceras pépticas cicatrizarán con rapidez tras el tratamiento, pero su recurrencia es habitual si no se erradica el *H. pylori*.

Reducción de la secreción de ácido

Inhibidores de la bomba de protones (IBP)

El omeprazol y el lansoprazol son ejemplos de IBP.

Mecanismo de acción: los IBP inhiben irreversiblemente la H⁺/K⁺-ATPasa, que es la responsable de la secreción de H⁺ desde las células parietales (v. fig. 8.1). Se trata de profármacos inactivos que se convierten, a pH ácido, en sulfamida, que se combina covalentemente (y, por lo tanto, de forma irreversible) con los grupos -SH de la H⁺/K⁺-ATPasa. Esta inhibición es muy específica y localizada.

Vía de administración: oral. Algunos IBP se pueden administrar por vía intravenosa.

Indicaciones: tratamiento a corto plazo de úlceras pépticas, erradicación de *H. pylori*, ERGE grave, esofagitis confirmada y síndrome de Zollinger-Ellison.

Contraindicaciones: no se han descrito contraindicaciones importantes.

Efectos adversos: molestias digestivas, náuseas y cefaleas. Podría haber riesgo de atrofia gástrica con tratamientos a largo plazo.

Antihistamínicos H₂

Ejemplos de antagonistas del receptor H₂ son los siguientes: cimetidina y ranitidina.

Mecanismo de acción: los antagonistas del receptor H₂ bloquean competitivamente la acción de la histamina en los receptores de H₂ de las células parietales (v. fig. 8.1).

Vía de administración: oral. Algunos antihistamínicos se pueden administrar por vía intravenosa.

Indicaciones: los antagonistas del receptor H₂ constituyen el tratamiento de primera elección de la enfermedad ulcerosa péptica y la ERGE.

Contraindicaciones: se debe evitar el uso de cimetidina en pacientes que reciben warfarina, fenitoína y teofilina de forma crónica.

Efectos adversos: mareos, cansancio, ginecomastia y exantema.

Notas terapéuticas: los antihistamínicos H₂ no reducen la producción de ácido en el mismo grado que los inhibidores de la bomba de protones, pero alivian el dolor de la úlcera y favorecen su cicatrización. Los fármacos se administran por la noche, cuando el ácido amortiguado por el alimento se encuentra en su nivel más bajo. El régimen habitual consiste en la administración dos veces al día durante 4-8 semanas. La cimetidina inhibe el sistema enzimático P₄₅₀, reduciendo el metabolismo de fármacos como warfarina, fenitoína, teofilina y MDMA («éxtasis»), potenciando, por lo tanto, su efecto farmacológico.

Reforzadores de la mucosa

Misoprostol

Mecanismo de acción: el misoprostol es un análogo sintético de la prostaglandina E que imita la acción de las prostaglandinas endógenas (PGE₂ y PGI₂), manteniendo la integridad de la barrera mucosa digestiva y favoreciendo su cicatrización (v. fig. 8.1).

Vía de administración: oral.

Indicaciones: cicatrización y profilaxis de las úlceras durante el tratamiento con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

Contraindicaciones: el misoprostol no debe administrarse a personas con hipotensión o a mujeres embarazadas o en período de lactancia.

Efectos adversos: diarrea y dolor abdominal.

Notas terapéuticas: el misoprostol es el más eficaz corrigiendo la carencia de prostaglandinas inducida por los AINE que inhiben la ciclooxigenasa 1 y reducen, por lo tanto, su síntesis (v. capítulo 10). El misoprostol puede prevenir las úlceras asociadas a AINE y, por lo tanto, es particularmente útil en ancianos en los que no se pueden retirar los AINE.

Quelatos

El quelato de bismuto y el sucralfato parecen proteger la mucosa gástrica de varias formas, inhibiendo la acción de la pepsina, favoreciendo la síntesis de prostaglandinas protectoras y estimulando la secreción de bicarbonato. Se administran por vía oral y se toleran bien en general.

Antiácidos

Ejemplos de antiácidos son los siguientes: hidróxido de aluminio y carbonato de magnesio.

Mecanismo de acción: los antiácidos consisten en sales alcalinas de Al³⁺ y Mg²⁺ que se utilizan para elevar el pH en la luz del estómago. Estas sustancias neutralizan el ácido y, en consecuencia, reducen los efectos nocivos de la pepsina, que es una enzima dependiente del pH (v. fig. 8.1). Además, las sales de Al³⁺ y Mg²⁺ se unen a la pepsina, inactivándola.

Vía de administración: oral.

Indicaciones: alivio sintomático de úlceras, dispepsia no ulcerosa y ERGE.

Contraindicaciones: el hidróxido de aluminio y el hidróxido de magnesio no deben administrarse a personas con hipofosfatemia.

Efectos adversos: estreñimiento y diarrea.

Notas terapéuticas: los antiácidos aún son útiles para el alivio de los síntomas de una úlcera. Su administración frecuente en dosis altas puede favorecer la cicatrización, pero esta forma de tratamiento resulta poco práctica.

Alginatos

Los antiácidos que contienen alginato se administran por vía oral y forman una especie de balsa impenetrable que flota en la superficie del contenido gástrico. Esta capa impide el reflujo del ácido gástrico hacia el esófago y, por lo tanto, es más útil en la ERGE. Esta clase de fármacos se

tolera muy bien, pero no afecta a la secreción de ácido y no previene la formación de úlceras pépticas ni favorece su cicatrización.

Regímenes de erradicación de *Helicobacter pylori*

H. pylori tiene un papel importante en la patogenia de la enfermedad ulcerosa péptica. No causa úlceras en todas las personas a las que infecta (50-80% de la población), pero hasta el 90% de las personas que desarrollan úlceras pueden tener infección por *H. pylori* en el antro.

El tratamiento de la enfermedad ulcerosa péptica debe incluir la erradicación de *H. pylori*. La tasa de recurrencia de la úlcera duodenal después de la cicatrización puede llegar hasta el 80% en el plazo de 1 año cuando la erradicación de *H. pylori* no forma parte del tratamiento, pero es menor del 5% cuando se consigue erradicar la bacteria.

Aún se desconoce cuál es el tratamiento ideal para erradicar el *H. pylori*. Los regímenes que se están evaluando en estos momentos son los siguientes:

- La terapia triple «clásica»: 1 o 2 semanas de tratamiento con omeprazol, metronidazol y amoxicilina o claritromizina. De esta forma se elimina el *H. pylori* en el 90% de los pacientes, pero sus efectos adversos, el cumplimiento y la aparición de resistencias pueden ser problemáticos.
- Terapia cuádruple: omeprazol, dos antibióticos y quelato de bismuto.

APUNTES Y SUGERENCIAS

La enfermedad ulcerosa péptica es muy frecuente y es potencialmente mortal. Comprueba siempre si tus pacientes tienen úlcera o síntomas ulcerosos antes de prescribir un AINE.

NÁUSEAS Y VÓMITOS

Conceptos básicos

Las causas más frecuentes de las náuseas y vómitos se muestran en la figura 8.3. El acto del vómito se coordina desde el centro del vómito, dentro del tronco del encéfalo. Este centro recibe las aferencias neuronales desde varios lugares, si bien las fibras desde la zona gatillo de los quimiorreceptores (ZGQ) del cuarto ventrículo parecen ser fundamentales para producir la emesis. La ZGQ se encuentra fuera de la barrera hematoencefálica y es sensible a muchos estímulos, como algunos fármacos y mediadores químicos endógenos y, posiblemente, algunos exógenos. La ZGQ contiene muchos receptores dopaminérgicos, lo que explica, en parte, por qué los fármacos utilizados en la enfermedad de Parkinson (dopaminérgicos) provocan, a menudo, náuseas y vómitos, mientras que algunos fármacos antidopaminérgicos se utilizan como antieméticos.

Fig. 8.3 Causas más frecuentes de náuseas y vómitos.

- Irritación gastrointestinal
- Cinetosis
- Enfermedad vestibular
- Trastorno hormonal
- Fármacos e irradiación
- Toxinas exógenas
- Dolor
- Factores psicógenos
- Enfermedades intracraneales

Fármacos eméticos

En ocasiones, es una ventaja inducir la emesis (el vómito) para vaciar el estómago de una sustancia tóxica ingerida. La ipecacuana se administra en forma de líquido y causa irritación gástrica, provocando el vómito. Sin embargo, no hay datos que apoyen su uso, y el lavado gástrico suele ser el método de elección.

Fármacos antieméticos

Antihistamínicos H₁

La ciclizina y la cinarizina son antihistamínicos antieméticos.

Mecanismo de acción: estos antihistamínicos tienen poco efecto sobre las náuseas y vómitos inducidos por sustancias que actúan directamente en la ZGQ, aunque parecen ser antieméticos eficaces en la cinetosis y en la enfermedad vestibulococlear.

Vía de administración: la ciclizina se administra por vía oral, intramuscular e intravenosa. La cinarizina se administra por vía oral.

Indicaciones: cinetosis, trastornos vestibulares y vértigo.

Efectos adversos: somnolencia, sequedad de boca y visión borrosa.

Notas terapéuticas: los antihistamínicos tienen una actividad antimuscarínica importante y deben utilizarse con cautela en caso de hipertrofia prostática, retención urinaria y glaucoma.

Fenotiazinas

La proclorperazina es el fármaco antiemético más utilizado de esta clase, aunque las fenotiazinas también se utilizan por sus propiedades antipsicóticas (v. «Neurólépticos típicos», capítulo 5).

Mecanismo de acción: tienen muchos efectos. Bloquean los receptores de dopamina e histamina, así como los muscarínicos.

Vía de administración: oral, rectal e intramuscular.

Indicaciones: náuseas y vómitos, vértigo y psicosis (v. capítulo 5).

Contraindicaciones: puede exacerbar los síntomas de la enfermedad de Parkinson.

Efectos adversos: sedación, hipotensión postural, aumento de las concentraciones de prolactina y efectos extrapiramidales.

Antagonistas de la dopamina

La domperidona y la metoclopramida son ejemplos de antagonistas de la dopamina antieméticos.

Mecanismo de acción: la domperidona y la metoclopramida bloquean a los receptores dopaminérgicos y actúan en la ZGQ. Su efecto antiemético central se potencia porque también favorecen el vaciamiento gástrico y el peristaltismo en el intestino delgado.

Vía de administración: metoclopramida: vía oral, intramuscular e intravenosa. Domperidona: oral y rectal.

Indicaciones: náuseas y vómitos, dispepsia funcional.

Contraindicaciones: la metoclopramida no se administra sistemáticamente a los pacientes menores de 20 años, ya que aumenta el riesgo de efectos secundarios extrapiramidales en los jóvenes.

Efectos adversos: efectos extrapiramidales e hiperprolactinemia.

Antagonistas del receptor 5-HT₃

El ondansetrón es un ejemplo de antagonistas del receptor 5-HT₃.

Mecanismo de acción: se cree que el antagonismo del receptor 5-HT₃ (serotonina) en la ZGQ es el responsable de los efectos antieméticos de esta clase de fármacos.

Vía de administración: oral, rectal, intramuscular e intravenosa.

Indicaciones: náuseas y vómitos, especialmente si se asocian a fármacos citotóxicos.

Efectos adversos: estreñimiento y cefalea.

Otros antieméticos

El canabinoide sintético nabilona posee propiedades antieméticas en situaciones en las que se estimule directamente la ZGQ.

La hiosizina es un antagonista de los receptores muscarínicos y, al igual que los antihistamínicos, es más eficaz en el tratamiento de la cinetosis. El diclorhidrato de betahistina se utiliza en la enfermedad de Ménière, aunque se supone que ejerce sus efectos principales en el nervio vestibulococlear.

INTESTINO

Conceptos básicos

Motilidad intestinal

La motilidad normal, o peristaltismo, del intestino tiene como objetivo mezclar muy bien el contenido que transporta e impulsarlo en dirección caudal. La regulación de la motilidad intestinal normal se encuentra bajo control neuronal y hormonal.

Control neuronal

Dos plexos intramurales principales forman el sistema nervioso entérico:

- El plexo mientérico (plexo de Auerbach): localizado entre las capas de músculo longitudinal exterior y circular media.
- El plexo submucoso (plexo de Meissner): se encuentra en la cara luminal de la capa muscular circular.

Juntos, esos plexos ganglionares autónomos controlan las funciones del tubo digestivo mediante conexiones reflejas locales complejas entre las neuronas sensitivas, el músculo liso, la mucosa y los vasos sanguíneos.

Las fibras parasimpáticas extrínsecas procedentes del vago son excitantes, y las simpáticas extrínsecas son inhibitorias. El sistema nervioso autónomo entérico es una diana principal del tratamiento farmacológico de los trastornos digestivos.

Control hormonal

La actividad del tubo digestivo depende de las sustancias secretadas, tanto endocrinas (p. ej., gastrina) como paracrina (p. ej., histamina, secretina, colecistocinina y péptido intestinal vasoactivo).

Fármacos que modifican la motilidad intestinal

En la práctica clínica se utilizan cuatro clases de fármacos por sus efectos sobre la motilidad gastrointestinal (fig. 8.4):

- Estimulantes de la motilidad
- Antiespasmódicos
- Laxantes (purgantes)
- Antidiarreicos.

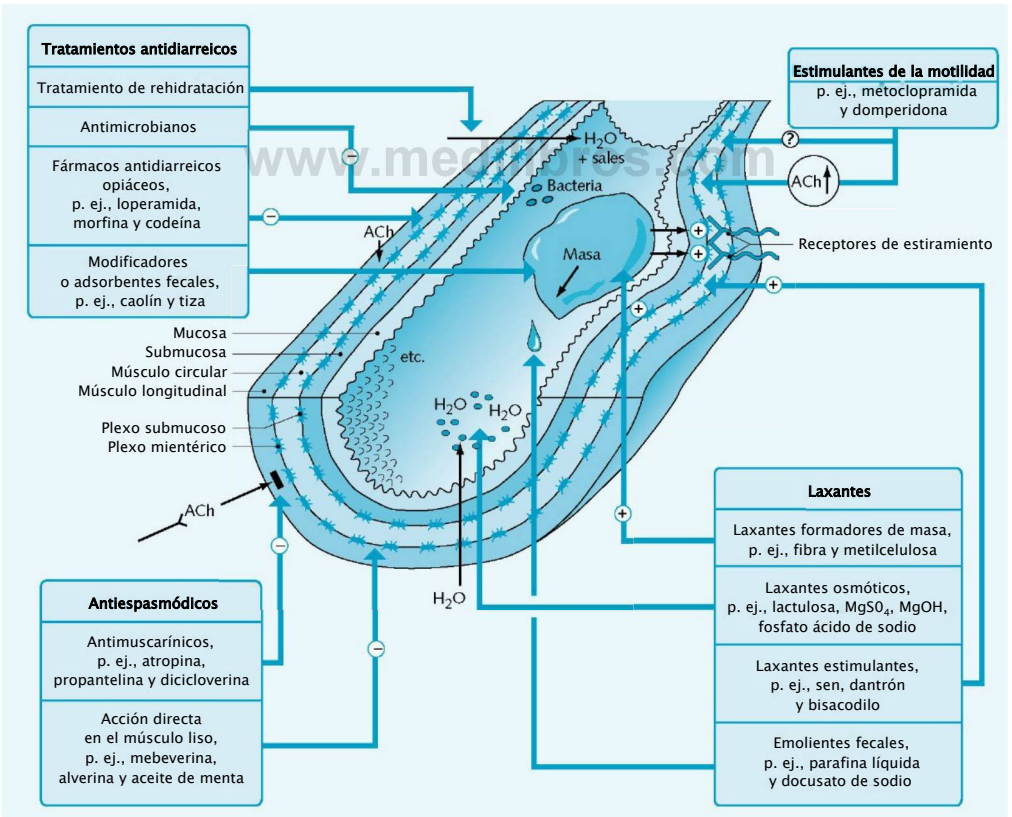


Fig. 8.4 Motilidad intestinal: control farmacológico y lugar de acción de los fármacos.

Estimulantes de la motilidad

Para los trastornos de la motilidad, como la ERGE y la estasis gástrica (vaciamiento lento del estómago), o para técnicas diagnósticas, como la endoscopia duodenal, se utilizan fármacos que incrementan la motilidad del tubo digestivo sin efecto laxante. Además de sus efectos antieméticos, la domperidona y la metoclopramida actúan aumentando la motilidad gástrica e intestinal, si bien aún se desconoce su mecanismo de acción en relación con este último efecto.

Antiespasmódicos

Las propiedades relajantes del músculo liso de los fármacos antiespasmódicos pueden ser útiles como adyuvantes en la dispepsia no ulcerosa, el síndrome del intestino irritable y la enfermedad diverticular.

Hay dos clases de fármacos antiespasmódicos:

- Antimuscarínicos
- Fármacos que actúan directamente sobre el músculo liso.

Antimuscarínicos

Ejemplos de antimuscarínicos son los siguientes: atropina, propanetelina y dicitoverina.

Mecanismo de acción: los antimuscarínicos actúan inhibiendo la actividad parasimpática, consiguiendo la relajación del músculo liso gastrointestinal.

Vía de administración: oral.

Indicaciones: dispepsia no ulcerosa, síndrome de intestino irritable y enfermedad diverticular.

Contraindicaciones: los antimuscarínicos tienden a relajar el esfínter esofágico inferior y deben evitarse en la ERGE. Otras contraindicaciones son las siguientes: glaucoma de ángulo cerrado, miastenia grave, íleo paralítico e hipertrofia de próstata.

Efectos adversos: efectos anticolinérgicos: sequedad de boca, visión borrosa, piel seca, taquicardia y retención urinaria.

Fármacos que actúan directamente sobre el músculo liso

La mebeverina, la alverina y el aceite de menta son ejemplos de fármacos que actúan directamente sobre el músculo liso.

Mecanismo de acción: la mebeverina, la alverina y el aceite de menta parecen ser relajantes directos del músculo liso.

Vía de administración: oral.

Indicaciones: síndrome del intestino irritable y enfermedad diverticular.

Contraindicaciones: íleo paralítico.

Efectos adversos: de forma ocasional, náuseas, cefalea y pirosis.

APUNTES Y SUGERENCIAS

El síndrome del intestino irritable es una afección muy frecuente en todos los grupos de edad y en ambos sexos, y a menudo es autolimitante en el tiempo. Debe descartarse la presencia de una patología más sombría y tranquilizar al paciente. La modificación de la dieta y los antiespasmódicos son la base del tratamiento.

Laxantes

Los laxantes se utilizan para acelerar el tiempo de tránsito intestinal y favorecer la defecación. Se emplean para aliviar el estreñimiento (defecación infrecuente o difícil) y para limpiar el intestino antes de determinados procedimientos médicos y quirúrgicos.

Tenemos que recordar que el hábito intestinal de una persona puede variar considerablemente. La mejor forma de regular la frecuencia y el volumen de las heces es mediante la dieta, pero puede ser necesario utilizar fármacos. El tránsito del alimento por el intestino se puede acelerar utilizando:

- Laxantes formadores de masa
- Laxantes osmóticos
- Laxantes estimulantes
- Laxantes emolientes.

Laxantes formadores de masa

El salvado, la metilcelulosa y la cutícula de ispágula (*Plantago ovata*) son ejemplos de laxantes formadores de masa.

Mecanismo de acción: los laxantes formadores de masa aumentan el volumen del residuo sólido no absorbible del intestino, distendiendo el colon y estimulando la actividad peristáltica.

Vía de administración: oral.

Indicaciones: estreñimiento, en particular cuando las heces son duras y pequeñas.

Contraindicaciones: disfagia, obstrucción intestinal, atonía colónica e impactación fecal.

Efectos adversos: flatulencia, distensión abdominal y obstrucción digestiva.

Notas terapéuticas: se debe alentar la ingesta adecuada de líquidos, y los efectos clínicos pueden tardar varios días en aparecer.

Laxantes osmóticos

Ejemplos de laxantes osmóticos son los siguientes: lactulosa y purgantes salinos.

Mecanismo de acción: los laxantes osmóticos son compuestos que se absorben mal y aumentan el contenido de agua del intestino por ósmosis. La lactulosa es un disacárido semisintético que no se absorbe en el tubo digestivo. De igual modo, las sales de magnesio y sodio se absorben mal y son productos osmóticos activos.

Vía de administración: oral.

Indicaciones: estreñimiento y encefalopatía hepática.

Contraindicaciones: obstrucción intestinal.

Efectos adversos: flatulencia, calambres y molestias abdominales.

Laxantes estimulantes

El sen, el dantrón, el bisacodilo y el picosulfato sódico son ejemplos de laxantes estimulantes.

Mecanismo de acción: los laxantes estimulantes aumentan el peristaltismo gastrointestinal y la secreción de agua y electrolitos desde la mucosa, posiblemente por estimulación de los nervios entéricos.

Vía de administración: oral.

Indicaciones: estreñimiento y evacuación del intestino antes de procedimientos médicos y quirúrgicos.

Contraindicaciones: obstrucción intestinal.

Efectos adversos: a corto plazo, los efectos secundarios de laxantes estimulantes consisten, principalmente, en retortijones. Su uso prolongado puede provocar daños en los plexos nerviosos, deteriorando la función intestinal y provocando atonía del colon. El dantrón es un carcinógeno potencial, lo que limita su uso.

Notas terapéuticas: los laxantes estimulantes deben administrarse solo durante períodos cortos de tiempo, y el dantrón está indicado exclusivamente en la enfermedad terminal.

Laxantes emolientes

La parafina líquida y el docusato de sodio son ejemplos de fármacos emolientes fecales.

Mecanismo de acción: los laxantes emolientes favorecen la defecación, ablandando (p. ej., docusato de sodio) o lubricando (p. ej., parafina líquida) las heces para facilitar el tránsito intestinal.

Vía de administración: oral. El docusato de sodio puede administrarse por vía rectal.

Indicaciones: estreñimiento, impactación fecal, hemorroides y fisuras anales.

Contraindicaciones: no deben administrarse a niños menores de 3 años.

Efectos adversos: el uso prolongado de la parafina líquida puede alterar la absorción de las vitaminas liposolubles A y D, y puede causar «parafinomas».

Notas terapéuticas: no se recomienda el uso prolongado de los emolientes fecales.

Fármacos antidiarreicos

La diarrea se define como la emisión de heces líquidas y frecuentes. Las causas principales son procesos infecciosos, toxinas, fármacos, enfermedades crónicas y ansiedad.

Hay cuatro abordajes para el tratamiento de la diarrea aguda intensa:

- Mantenimiento del balance de líquidos y electrolitos mediante el tratamiento de rehidratación oral (TRO)
- Uso de fármacos antimicrobianos
- Uso de fármacos antimotilidad de tipo opiáceo
- Uso de modificadores y adsorbentes de las heces.

Mantenimiento del balance de líquidos y electrolitos mediante TRO

El TRO debe ser la primera prioridad en el tratamiento de la diarrea aguda de cualquier causa, y puede salvar la vida del paciente.

Las soluciones para el TRO son isotónicas o ligeramente hipotónicas. Su composición puede variar, pero una fórmula estándar contendrá NaCl, KCl, citrato de sodio y glucosa en las concentraciones adecuadas.

Si la deshidratación fuera intensa, es necesaria la rehidratación por vía intravenosa.

Uso de fármacos antimicrobianos

El tratamiento de la diarrea con antibióticos es útil solo cuando se ha identificado el patógeno, o si la sospecha

es muy alta. La diarrea infecciosa aguda es un proceso normalmente autolimitado, mientras que el tratamiento antibiótico comporta, en sí mismo, ciertos riesgos:

- Diseminación de la resistencia a antibióticos entre las bacterias enteropatógenas
- Destrucción de la flora intestinal comensal normal, permitiendo el sobrecrecimiento de la bacteria *Clostridium difficile*, lo que causa colitis pseudomembranosa (una afección potencialmente mortal).

El tratamiento antibiótico está indicado en:

- Cólera o infección grave por *Salmonella typhimurium*: tetraciclina
- Infecciones por *Shigella*: ampicilina
- *Campylobacter jejuni*: eritromizina o ciprofloxacino.

Los antibióticos se comentan con más detalle en el capítulo 11.

Uso de fármacos antimotilidad de tipo opiáceo

Ejemplos de fármacos antimotilidad de tipo opiáceo son los siguientes: loperamida y codeína.

Mecanismo de acción: los fármacos antimotilidad de tipo opiáceo actúan en los receptores opiáceos μ del plexo mientérico, con lo que aumentan el tono y la contracción rítmica del intestino, pero reducen su actividad propulsora. La loperamida y la codeína también tienen acción antisecretora.

Vía de administración: oral.

Indicaciones: los fármacos antimotilidad de tipo opiáceo tienen un papel limitado, como adyuvantes en la restitución de líquidos y electrolitos en la diarrea aguda. Se utilizan también como adyuvantes en algunas afecciones diarreicas crónicas.

Contraindicaciones: los fármacos antimotilidad de tipo opiáceo no deben administrarse a personas con afecciones diarreicas del tipo de la colitis ulcerosa aguda o secundaria al uso de antibióticos. No se recomiendan en niños.

Efectos adversos: náuseas, vómitos, calambres abdominales, estreñimiento y somnolencia.

Notas terapéuticas: la loperamida es el opioide más apropiado para obtener efectos locales en el intestino.

COMUNICACIÓN

El Sr. Sandhu, un estudiante de medicina de 27 años, viajó a la India durante 2 semanas y tuvo retortijones en la zona inferior del abdomen, diarrea acuosa con heces sueltas y de carácter explosivo, sensación de malestar general, náuseas y, en ocasiones, vómitos. Se diagnosticó a sí mismo una diarrea del viajero y comenzó a tomar loperamida, que había llevado consigo, y notó cierta mejoría casi inmediatamente. Sin embargo, seguía sin sentirse bien y acudió a solicitar ayuda médica. Le administraron rehidratación oral porque había perdido mucho líquido por la diarrea y los vómitos. Este tratamiento le ayudó, y se encontró bien 4 días más tarde.

Uso de modificadores y adsorbentes de heces

Ejemplos de modificadores y adsorbentes de heces son los siguientes: caolín, tiza, carbón vegetal y metilcelulosa.

Mecanismo de acción: se ha propuesto que los modificadores y adsorbentes de las heces actúan absorbiendo toxinas o recubriendo y protegiendo la mucosa intestinal, aunque se carece de datos que respalden esta teoría.

Vía de administración: oral.

Indicaciones: no hay datos suficientes que justifiquen el uso de los adsorbentes.

Contraindicaciones: no se recomienda utilizar adsorbentes en la diarrea aguda.

Efectos adversos: los modificadores y adsorbentes de las heces pueden reducir la absorción de otros fármacos.

Notas terapéuticas: los adsorbentes son «remedios» populares para el tratamiento de la diarrea, si bien las evidencias sobre sus beneficios son escasas.

APUNTES Y SUGERENCIAS

La diarrea puede ser mortal, especialmente en niños. El tratamiento de la mayoría de los casos se basa en la reposición de líquidos, antes de tratar la causa subyacente.

Enfermedad inflamatoria intestinal

Las dos enfermedades inflamatorias intestinales más importantes son la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. La enfermedad de Crohn puede afectar a todo el intestino y la inflamación se extiende a todo el espesor de la pared intestinal, mientras que la colitis ulcerosa afecta solo al intestino grueso y la inflamación se limita a la mucosa intestinal. Los síntomas recidivan y remiten con frecuencia, y su etiología sigue siendo desconocida.

El tratamiento de esas enfermedades no es solo farmacológico, sino que también depende del soporte psicológico, de la corrección de las carencias nutricionales y, a menudo, de la resección quirúrgica.

El tratamiento farmacológico tiene como objetivo controlar la inflamación y lograr la remisión, y se basa en:

- Glucocorticoides
- Aminosalicilatos
- Inmunosupresores, citotóxicos y antibióticos.

Glucocorticoides

Ejemplos de glucocorticoides son los siguientes: prednisona, budesonida e hidrocortisona.

Mecanismo de acción: los glucocorticoides tienen un efecto antiinflamatorio (v. capítulo 10).

Vía de administración: en la enfermedad localizada, los glucocorticoides pueden administrarse por vía rectal en forma de enemas, supositorios o espumas. En la enfermedad extensa o más grave, puede ser necesario utilizar el tratamiento por vía oral o intravenosa.

Indicaciones: los glucocorticoides se administran en caso de recidivas agudas de la enfermedad inflamatoria intestinal.

Contraindicaciones: obstrucción o perforación intestinal o uso durante periodos prolongados.

Efectos adversos: pueden presentarse efectos secundarios cushingoides con el uso prolongado de los glucocorticoides (v. capítulo 10).

Notas terapéuticas: la budesonida es un fármaco de acción local que se absorbe mal, por lo que tiene menos efectos secundarios sistémicos.

Aminosalicilatos

La sulfasalazina, la mesalazina y la olsalazina son ejemplos de aminosalicilatos.

Mecanismo de acción: la sulfasalazina se degrada en el intestino para dar lugar al componente activo 5-aminosalicilato (5-ASA) y sulfapiridina, que transporta el fármaco hasta el colon. La mesalazina contiene una molécula de 5-ASA y la olsalazina contiene dos moléculas de 5-ASA. Se desconoce el mecanismo de acción de la molécula activa, el 5-ASA, aunque se ha propuesto que actúa eliminando los radicales libres o interfiriendo con el mecanismo entramado de las citocinas.

Vía de administración: oral, rectal.

Indicaciones: tratamiento de mantenimiento de las enfermedades inflamatorias intestinales.

Contraindicaciones: los aminosalicilatos no deben administrarse a personas con hipersensibilidad a salicilatos o con insuficiencia renal.

Efectos adversos: la sulfapiridina es responsable de la mayoría de los efectos secundarios de estos fármacos: náuseas, vómitos, cefalea y erupción cutánea. Se han descrito alteraciones sanguíneas y oligospermia.

Inmunosupresores, citotóxicos y antibióticos

Cuando se necesitan esteroides para controlar los síntomas y los efectos secundarios son un problema o podrían serlo, se utiliza el inmunodepresor azatioprina (v. capítulo 10) como adyuvante a los demás tratamientos. Además, se han utilizado fármacos citotóxicos, como el metotrexato (v. capítulo 12), anticuerpos anticitocinas, como el infliximab y certolizumab pegol (v. capítulo 10), y el antibiótico metronidazol (v. capítulo 11) para modular el progreso de la enfermedad, con eficacia dispar.

Obesidad

La obesidad es cada vez más frecuente en la sociedad occidental y se asocia a muchas enfermedades, como enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus, litiasis biliar y artrosis.

Antes de una intervención quirúrgica o farmacológica deben explorarse la restricción alimentaria y un programa de ejercicios. Los fármacos antiobesidad más utilizados actúan directamente en el tubo digestivo. También hay inhibidores del apetito de acción central.

Fármacos que actúan en el tubo digestivo

El orlistat y la metilcelulosa son ejemplos de estos fármacos antiobesidad.

Mecanismo de acción: el orlistat es un inhibidor de la lipasa pancreática y reduce la degradación y posterior absorción de la grasa desde el intestino. La metilcelulosa parece actuar como fármaco formador de masa y reduce la ingesta de alimentos, al producir saciedad precoz (sensación de plenitud).

Vía de administración: oral.

Efectos adversos: el orlistat da lugar, a menudo, a heces frecuentes y aceitosas, flatulencia, y dolor abdominal y rectal. La metilcelulosa puede producir flatulencia y distensión abdominal.

Otros fármacos antiobesidad

El depresor del apetito de acción central sibutramina está aprobado para el tratamiento adyuvante de la obesidad durante períodos inferiores a 1 año. La pérdida de peso puede volver después de abandonar el tratamiento. Hay muchos otros fármacos en fase de evaluación por sus propiedades antiobesidad, como el péptido endógeno de mamíferos leptina, que parece inducir saciedad y contrarrestar las propiedades de otro transmisor, el neuropéptido Y, que promovería la ingesta de alimentos.

Trastornos anales

Las hemorroides, las fisuras anales y el prurito son problemas habituales. Las pomadas suaves son la mejor opción de tratamiento, prestando atención especial a la limpieza. Cuando sea necesario, pueden usarse preparados tópicos que contengan un anestésico local (v. capítulo 9) o un corticoesteroide (v. capítulo 10), para proporcionar alivio sintomático. La candidiasis perianal puede tratarse con nistatina (v. capítulo 11). Las hemorroides se tratan, a menudo, mediante la inyección de un agente esclerosante, habitualmente aceite de fenol.

El cuidado de los estomas es sencillo, aunque requiere un abordaje práctico minucioso y cierta empatía con el paciente. Los detalles sobre las opciones de cuidados de los estomas pueden consultarse en el *British National Formulary*.

PÁNCREAS Y VESÍCULA BILIAR

Suplementos pancreáticos

Las secreciones del páncreas exocrino contienen enzimas importantes que degradan las proteínas (tripsina o quimiotripsina), el almidón (amilasa) y las grasas (lipasa). Todas ellas son esenciales para una digestión eficaz.

La pancreatina es un extracto de páncreas que contiene proteasa, lipasa y amilasa, que se administra por vía oral para compensar la reducción o ausencia de las secreciones exocrinas en la fibrosis quística y después de una pancreatometomía, una gastrectomía total o una pancreatitis crónica. La pancreatina se inactiva en presencia del ácido gástrico y, en consecuencia, se recomienda tomar precauciones para optimizar la liberación de la pancreatina en el duodeno.

Lo mejor es tomar los preparados de pancreatina con las comidas. Los antihistamínicos H₂ (p. ej., cimetidina) se pueden tomar 1 h antes de tomar la pancreatina para reducir la secreción gástrica de ácido, aunque ahora se dispone de preparados acidorresistentes (formulaciones con cubierta entérica).

APUNTES Y SUGERENCIAS

Aunque la pancreatina contiene péptidos, que normalmente se degradarían en el estómago, los comprimidos están recubiertos con una capa acidorresistente y sus enzimas y proenzimas poseen resistencia endógena al ácido y a las proteasas, y se activan en el intestino delgado.

Vesícula biliar

La bilis se secreta desde el hígado y se almacena en la vesícula biliar. La bilis contiene colesterol, fosfolípidos y sales biliares. Estas últimas son importantes para mantener el colesterol disuelto. La formación de «piedras» en la bilis (colecistitis) es relativamente frecuente y puede bloquear el conducto de drenaje, con la infección e inflamación (colecistitis) consecuentes. La extracción quirúrgica de la vesícula biliar (colecistectomía) ha reemplazado el uso de fármacos para el tratamiento de la litiasis biliar sintomática en la mayoría de los casos, aunque la farmacoterapia sigue siendo idónea para pacientes que no pueden ser tratados por otros medios.

La disolución de las piedras de colesterol pequeñas se realiza mediante la administración a largo plazo por vía oral del ácido biliar ácido ursodesoxicólico.

Ácido ursodesoxicólico

La sal biliar ácido ursodesoxicólico se administra por vía oral y sigue un curso en el organismo paralelo al de las sales biliares endógenas. Actúa:

- Disminuyendo la secreción de colesterol en la bilis
- Disminuyendo la absorción de colesterol desde el intestino.

El efecto neto es la reducción de la concentración de colesterol en la bilis y la tendencia a la disolución de las piedras existentes.

Colestiramina

Esta resina de intercambio aniónica que se administra por vía oral se une a los ácidos biliares en el intestino, evitando su reabsorción y la recirculación enterohepática. Se utiliza para el tratamiento del prurito asociado a la obstrucción biliar parcial y la cirrosis biliar primaria, así como en la hipercolesterolemia.

Objetivos

Deberías ser capaz de:

- Tener un conocimiento básico del sistema del dolor y de los principios de la analgesia
- Tener un conocimiento básico del uso de la anestesia local y general
- Tener un buen conocimiento de las diversas clases de fármacos, su mecanismo de acción y sus efectos adversos.

CONCEPTOS BÁSICOS

El dolor, que puede ser agudo o crónico, se define como una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a un daño tisular real o potencial. El dolor es una experiencia subjetiva, ya que, actualmente, no hay métodos que permitan evaluar de una forma precisa y objetiva el grado de dolor que tiene un paciente.

Un fármaco analgésico es aquel que elimina (o al menos reduce) de manera efectiva la sensación de dolor. Los principios de la analgesia son los siguientes:

1. Una evaluación detallada
2. Diagnosticar la causa del dolor
3. Utilizar analgésicos según la escalera analgésica (fig. 9.1)
4. Revisar periódicamente la eficacia de los fármacos prescritos.

Percepción del dolor

La percepción del dolor se define como un proceso de tres fases: activación de los nociceptores, seguida por la transmisión y por el envío de esta información del dolor hacia los centros superiores.

Activación de los nociceptores en los tejidos periféricos

Los estímulos nocivos térmicos, químicos o mecánicos pueden poner en marcha las fibras aferentes primarias (tipo C/Aδ) mediante la activación de los nociceptores (receptores específicos del dolor) en los tejidos periféricos (fig. 9.2).

Transmisión de la información del dolor

La transmisión de la información del dolor desde la periferia hasta el asta dorsal de la médula espinal se inhibe o amplifica mediante una combinación de circuitos neuronales locales (medulares) y tractos descendentes desde los centros superiores del encéfalo. De esta forma, se construye un «mecanismo de control por puertas», en el cual:

- Las fibras aferentes primarias establecen una sinapsis en las láminas I y II del asta dorsal de la médula espinal.
- Los péptidos transmisores (sustancia P, péptido relacionado con el gen de la calcitonina, la bradicinina y el glutamato) y el óxido nítrico están involucrados en las vías ascendentes de dolor, mediante interacciones complejas que aún no se conocen con detalle.

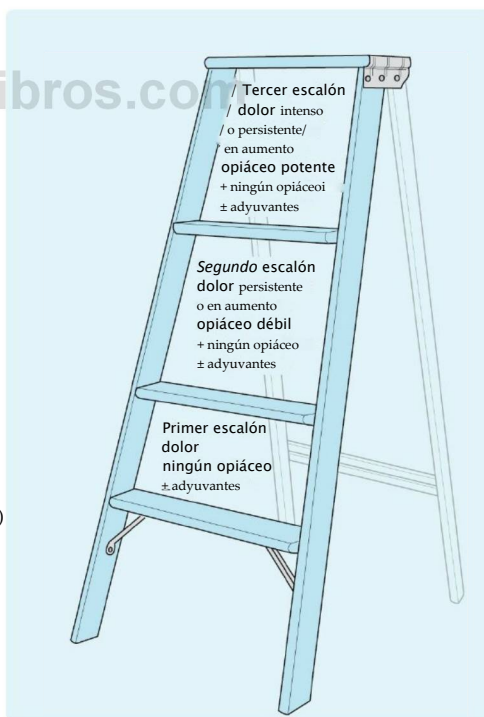


Fig. 9.1 La escalera analgésica de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el dolor crónico.

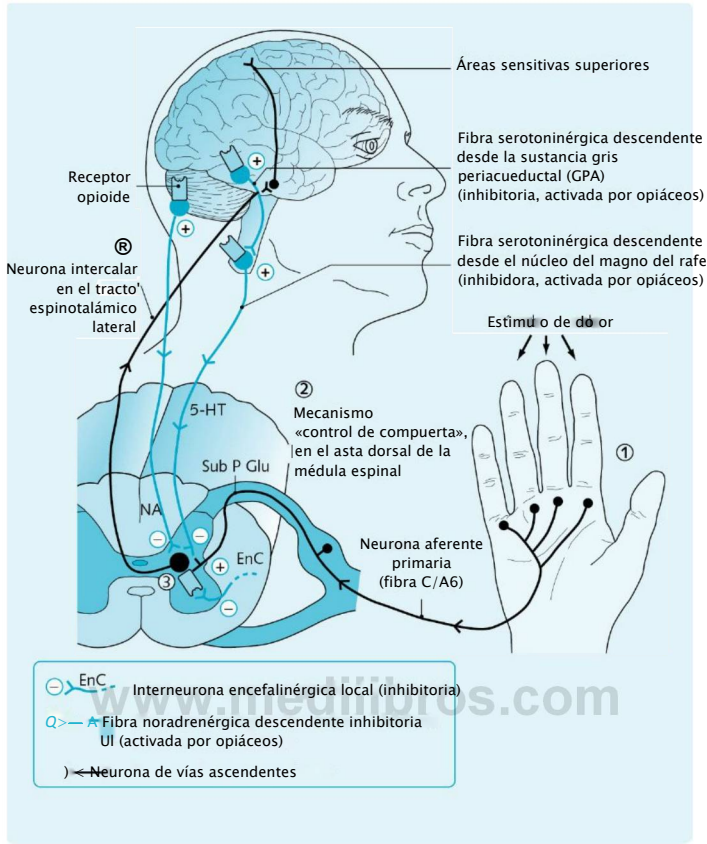


Fig. 9.2 Vías nociceptivas y lugares de acción de los opiáceos. 1) Activación de nociceptores en los tejidos periféricos; 2) transmisión de la información del dolor; y 3) transmisión de la información del dolor hacia los centros superiores. (5-HT, 5-hidroxitriptamina [serotonina]; Glu, glutamato; NA, noradrenalina; Sub P, sustancia P.)

- La actividad de las neuronas intercalares del asta dorsal está modulada por varias aferencias inhibitorias, que son las siguientes: interneuronas inhibitorias locales, que liberan péptidos opioides, fibras noradrenérgicas inhibitorias descendentes procedentes del área del *locus coeruleus* del tronco del encéfalo, que se activan por péptidos opioides, y fibras serotoninérgicas inhibitorias descendentes desde el núcleo magno del rafe y de las áreas grises periacueductales, en el tronco del encéfalo, que también se activan por péptidos opioides (v. fig. 9.2).

Envío aferente de la información del dolor

El envío aferente de la información del dolor sigue la vía espinotalámica hacia los centros superiores del encéfalo, desde donde el cerebro coordina los aspectos cognitivos y emocionales del dolor, así como las reacciones de control apropiadas. La liberación de péptidos opioides en la médula

espinal y el tronco del encéfalo reduce la actividad en las neuronas intercalares del asta dorsal y provoca analgesia (v. fig. 9.2).

Receptores opioides

Todos los opioides, tanto los péptidos endógenos como las sustancias naturales y los fármacos obtenidos mediante síntesis química, interactúan con receptores opioides específicos para producir sus efectos farmacológicos.

Los fármacos interactúan con los receptores opioides, como agonistas completos, agonistas parciales, agonistas mixtos (es decir, agonistas completos en un receptor opioide, pero como agonistas parciales en otro) o antagonistas. Los analgésicos opiáceos son agonistas.

Hay tres subtipos principales de receptores opioides: μ , δ y κ . La existencia de un cuarto receptor sigue siendo motivo de controversia.

En términos generales:

- Los receptores μ parecen ser los responsables de la mayor parte de los efectos analgésicos de los opioides y de algunos de sus efectos adversos principales, por ejemplo, la depresión respiratoria. La mayoría de los analgésicos opiáceos que se utilizan son agonistas del receptor μ .
- Los receptores δ son probablemente más importantes en la periferia, pero también pueden contribuir a la analgesia.
- Los receptores κ contribuyen a la analgesia raquídea y pueden provocar sedación y disforia, pero con relativamente pocos efectos adversos, y no contribuyen a la dependencia física.
- Los receptores σ no son receptores opioides selectivos, pero son el lugar de acción de los fármacos psicocómicos, como la fenciclidina (PCP). Pueden explicar la disforia que producen algunos opioides.

La activación de los receptores opioides produce un efecto inhibitorio en las sinapsis del sistema nervioso central (SNC) y del tubo digestivo (fig. 9.3).

Los sistemas de segundo mensajero asociados a la actividad del receptor opioide son los siguientes:

- Receptores μ/δ , cuya activación causa la hiperpolarización de la neurona, al abrir los canales de potasio e inhibir los canales de calcio
- Receptor κ , cuya activación inhibe los canales de calcio.

La activación de todos los receptores opioides mediante los opioides endógenos o exógenos da lugar a:

- Inhibición de la enzima adenil ciclasa y, por lo tanto, reducción de la producción de AMPc
- Inhibición de la apertura del canal de calcio dependiente del voltaje
- Activación del canal de potasio, que causa la hiperpolarización de la membrana celular.

Opioides endógenos

Fisiológicamente, el SNC posee sus propios «opioides endógenos», que son los ligandos naturales para los receptores

opioides. Hay tres familias principales de péptidos opioides endógenos naturales en el SNC:

- Endorfinas
- Dinorfinas
- Enecefalinas.

Estos péptidos proceden de tres productos genéticos diferentes (moléculas precursoras), pero todos ellos poseen homología en su extremo amino.

La expresión y la distribución anatómica de los productos de esas tres moléculas precursoras dentro del SNC son variadas, y cada molécula posee una gama de afinidades diversas por los diferentes tipos de receptores opioides (fig. 9.4).

Si bien sabemos que los opioides endógenos poseen actividad analgésica, su función precisa está mal definida. No se utilizan en terapéutica.

COMUNICACIÓN

La Sra. Moore es una paciente de 60 años de edad con cáncer de mama avanzado que está recibiendo quimioterapia. Acude con dolor óseo debido a metástasis. Ha estado recibiendo varios analgésicos para el dolor desde que comenzó el tratamiento, por ejemplo, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Los AINE fueron eficaces al principio, pero la intensidad del dolor aumentó bruscamente en los meses sucesivos, por lo que se decidió administrarle coproxamol. El coproxamol es un ejemplo de un analgésico compuesto, ya que contiene dextropropoxifeno y paracetamol. Los compuestos analgésicos contienen un fármaco opiáceo y otro no opiáceo. El coproxamol fue más eficaz en el control

Fig. 9.3 Acciones mediadas por los subtipos de receptores opioides.

Acción	μ/δ	κ	σ
Analgésia	Supramedular y medular	Medular	-
Depresión respiratoria	Intensa	Ligera	-
Pupila	Contracción	-	Dilatación
Motilidad GI	Disminución (estreñimiento)	-	-
Efecto sobre el estado de ánimo	Inducción de euforia, pero también sedación	Inducción de disforia, ligera sedación	Disforia intensa y acciones psicomiméticas
Dependencia física	+++	+	-

GI, gastrointestinal.

Fig. 9.4 Péptidos opioides endógenos.

Moléculas precursoras	Productos	Afinidad relativa por receptores opioides
Proopiomelano-cortina (POMC)	Endorfinas, como p-endorfina y otros péptidos no opioides, como ACTH	M-
Proencefalina	Encefalinas, como Leu ⁵ encefalina, Met ⁵ encefalina, Met ⁵ encefalinas extendidas	8 M- M-
Prodinorfina	Dinorfinas, como dinorfina A	K

ACTH, hormona adrenocorticotropa.

del dolor y la paciente pudo seguir realizando más actividades diarias de las que solía hasta ese momento. Cada vez tiene más dolor y sufre terriblemente. Se revisa su tratamiento para el dolor y sus síntomas, y se insta a un régimen regular con morfina en el marco de su tratamiento paliativo.

FÁRMACOS ANALGÉSICOS OPIÁCEOS

Los analgésicos opiáceos son fármacos tanto naturales (p. ej., morfina) como sintéticos que interactúan con receptores opioides específicos para producir el efecto farmacológico de la analgesia.

Mecanismo de acción: los analgésicos opiáceos actúan mediante su acción agonista en los receptores opioides (v. anteriormente).

La sensación de euforia que producen los opiáceos potentes contribuye a su actividad analgésica, ayudando a reducir la ansiedad y el estrés asociado al dolor. Este efecto también es responsable del consumo ilegal de estas sustancias.

Vía de administración: oral, rectal, intravenosa, intramuscular, transdérmica y transmucosa (en forma de pastillas).

La absorción oral es irregular e incompleta, por lo que se necesitan dosis mayores: el 70% se elimina mediante el metabolismo hepático de primer paso. El fentanilo se co-

mercializa en un sistema transdérmico en forma de parche autoadhesivo, que se cambia cada 72 h. El fentanilo transdérmico es particularmente útil en pacientes propensos a tener náuseas, sedación o estreñimiento intenso con morfina. La morfina es el fármaco de elección para el dolor nociceptivo intenso.

Indicaciones: los opiáceos potentes (fig. 9.5) se utilizan en el dolor moderado o intenso, en particular de origen visceral, postoperatorio u oncológico, en el infarto de miocardio y el edema agudo de pulmón, y en la analgesia perioperatoria (v. pág. 146).

Los opiáceos débiles (v. fig. 9.5) se utilizan para el alivio del dolor, como antitúxicos (v. capítulo 3) y antidiarreicos (v. capítulo 8), aprovechándose de la ventaja que suponen estos «efectos secundarios» de los analgésicos opiáceos.

Contraindicaciones: los analgésicos opiáceos no deben administrarse a personas con depresión respiratoria aguda, alcoholismo agudo, riesgo de íleo paralítico y lesiones craneales antes de la evaluación neurológica (ya que interfiere con la evaluación del nivel de consciencia).

Efectos adversos: los analgésicos opiáceos comparten muchos efectos secundarios, que pueden subdividirse en reacciones adversas centrales y reacciones adversas periféricas.

Las reacciones adversas centrales son las siguientes:

- Somnolencia y sedación, en cuyo caso la excitación inicial viene seguida por sedación y, por último, coma (en caso de sobredosis)
- Reducción de la sensibilidad del centro de la respiración al dióxido de carbono, provocando una respiración lenta y superficial
- Tolerancia y dependencia (v. capítulo 5)
- Supresión de la tos, un efecto que se aprovecha en la clínica en su uso como antitúxico (v. capítulo 3)
- Vómitos debidos a la estimulación de la zona gatillo de los quimiorreceptores (ZGQ)
- Constricción pupilar, debida a la estimulación del núcleo parasimpático del tercer par craneal
- Hipotensión y descenso del gasto cardíaco, que se deben, en parte, a una reducción de los impulsos simpáticos hipotalámicos.

Las reacciones adversas periféricas son las siguientes:

- Estreñimiento, debido, en parte, a la estimulación de la actividad colinérgica en los ganglios de la pared intestinal, que da lugar al espasmo del músculo liso de la pared

Fig. 9.5 Analgésicos opiáceos.

Analgésicos opiáceos débiles	Analgésicos opiáceos potentes
Pentazozina	Morfina
Codeína	Diacetilmorfina
Dihidrocodeína	Fenazozina
Dextropropoxifeno	Petidina
	Buprenorfina
	Nalbufina

- Contracción del músculo liso en el esfínter de Oddi y en los uréteres, que aumenta las concentraciones sanguíneas de amilasa y lipasa debido a la estasis pancreática
- Liberación de histamina, que produce broncoespasmo, sofocos y dilatación arteriolar
- Descenso de las descargas simpáticas y dilatación arteriolar directa, lo que reduce el gasto cardíaco y causa hipotensión.

Los efectos adversos de los opiáceos tienden a limitar la dosis que puede administrarse y el nivel de analgesia que se puede mantener. El más grave es la depresión respiratoria, que es la causa de muerte más frecuente por sobredosis de opiáceos.

El estreñimiento y las náuseas también son problemas frecuentes, y clínicamente es habitual administrar simultáneamente un laxante y un antiemético (v. capítulo 8).

Tolerancia y dependencia: la tolerancia a los analgésicos opiáceos se puede detectar en las 24-48 h siguientes al inicio de la administración, y hace que sea necesario aumentar las dosis del fármaco para conseguir el mismo efecto clínico.

La dependencia implica a los receptores μ , y es tanto física como psicológica, y se comenta en el capítulo 5. Si se desarrolla dependencia física, esta se caracteriza por un síndrome definido de abstinencia después de retirar el tratamiento con el fármaco. Este síndrome comprende una mezcla compleja de comportamiento irritable y, en ocasiones, agresivo, combinado con síntomas autónomos muy desagradables, como fiebre, sudoración, bostezos y dilatación pupilar. El síndrome de abstinencia se alivia mediante la administración de agonistas del receptor μ y empeora con la administración de antagonistas del receptor μ .

La dependencia psicológica de los analgésicos opiáceos se basa en el refuerzo positivo que proporciona la euforia.

En el contexto clínico y, en especial en los cuidados terminales, la dependencia y la tolerancia no representan un problema inevitable, ya que se pueden controlar. Sin embargo, el miedo a ambas consecuencias provoca un exceso de cautela a la hora de utilizar los analgésicos opiáceos, y esto produce un control inadecuado del dolor en algunos pacientes.

Notas terapéuticas: los analgésicos opiáceos potentes son los siguientes: morfina, diacetilmorfina (heroína), fenazozina, petidina, buprenorfina y nalbufina:

- La morfina sigue siendo el fármaco más valioso para el alivio del dolor intenso, si bien causa náuseas y vómitos con frecuencia. Es el fármaco de elección para el dolor intenso en la asistencia terminal. La morfina es el tratamiento estándar frente al cual se comparan los demás analgésicos opiáceos.
- La diacetilmorfina (heroína) es dos veces más potente que la morfina, debido a su mayor penetración de la barrera hematoencefálica. Se metaboliza a 6-acetilmorfina y después a morfina. Provoca menos náuseas e hipotensión que la morfina, pero más euforia.
- La fenazozina posee una acción más prolongada que la morfina y puede administrarse por vía sublingual. Puede ser útil en el cólico biliar, ya que su tendencia a

aumentar el espasmo biliar es menor respecto a otros opiáceos.

- La petidina es más liposoluble que la morfina y posee un inicio de acción rápido y una duración corta, lo que le convierte en un fármaco útil en el parto. La petidina es equianalgesia en comparación con la morfina, pero produce menos estreñimiento. La interacción con los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) es grave, con fiebre, delirio y convulsiones o depresión respiratoria.
- La buprenorfina posee acciones tanto agonistas como antagonistas en los receptores opioides y puede precipitar los síntomas de abstinencia en pacientes dependientes a opiáceos. Su duración de acción es más prolongada que la de la morfina, y su liposolubilidad permite la administración sublingual. Los vómitos pueden ser un problema. A diferencia de la mayoría de los analgésicos opiáceos, los efectos de la buprenorfina solo son antagonizados parcialmente por la naloxona, debido a su alta afinidad por los receptores opioides.
- La nalbufina es un agonista de los receptores κ y un antagonista de los receptores μ . Es equianalgesia en comparación con morfina, pero produce menos náuseas y vómitos. En dosis altas, provoca disforia.

Los analgésicos opiáceos débiles son los siguientes: pentazozina, codeína, dihidrocodeína y dextropropoxifeno:

- La pentazozina posee acciones tanto de agonista del receptor κ como de antagonista del receptor μ , y puede precipitar síntomas de abstinencia en pacientes dependientes de otros opiáceos. La pentazozina es débil por vía oral, pero, por vía parenteral, tiene una potencia intermedia entre morfina y codeína. No se recomienda su uso por los efectos secundarios de trastornos del pensamiento y alucinaciones, que, probablemente, se deben a su acción sobre los receptores κ .
- La codeína posee una doceava parte de la potencia analgésica de la morfina. La incidencia de náuseas y estreñimiento limita la dosis que puede usarse, así como la duración del tratamiento. La codeína también se usa por sus efectos antitusivos y antidiarreicos.
- La dihidrocodeína posee una eficacia analgésica similar a la de la codeína. Puede causar mareos y estreñimiento.
- El dextropropoxifeno posee una eficacia analgésica que es aproximadamente la mitad que la de la codeína (es decir, muy discreta) y, por lo tanto, se combina a menudo con ácido acetilsalicílico o con paracetamol. Estas mezclas pueden ser peligrosas en caso de sobredosis, ya que el dextropropoxifeno puede causar depresión respiratoria e insuficiencia cardíaca aguda, mientras que el paracetamol es hepatotóxico.

Antagonistas opiáceos

Ejemplos de antagonistas opiáceos son los siguientes: naloxona y naltrexona.

Mecanismo de acción: estos fármacos actúan mediante el antagonismo específico en los receptores opioides μ

γ κ, a los que bloquean más o menos por igual. También bloquean las acciones de los opioides endógenos, así como las de los fármacos morfínicos.

La naloxona es un fármaco de acción corta (semivida: 2-4 h), mientras que la naltrexona es de acción prolongada (semivida: 10 h).

Vía de administración: intravenosa.

Indicaciones: los antagonistas opiáceos se administran para revertir con rapidez la analgesia y la depresión respiratoria inducidas por opiáceos, principalmente después de una sobredosis, o para mejorar la respiración en recién nacidos que han sido afectados por los opiáceos administrados a la madre.

Efectos adversos: precipitación del síndrome de abstinencia en pacientes con dependencia física a opiáceos. Reversión de los efectos analgésicos de los agonistas opiáceos.

CEFALEA Y DOLOR NEURALGÍCO

Cefalea

La cefalea es un síntoma de presentación muy frecuente y que, además, es difícil controlar. Las causas más frecuentes de la cefalea son las siguientes:

- Cefalea tensional
- Migraña
- Cefalea asociada a una enfermedad ocular o sinusal.

Las causas de cefaleas de peor pronóstico (como la meningitis o una neoplasia maligna) son menos frecuentes y, a menudo, pueden excluirse con seguridad mediante la anamnesis y la exploración física.

La fisiopatología de la cefalea aún es desconocida, si bien a menudo se obtiene el alivio sintomático con AINE y paracetamol (v. pág. 151). Algunas cefaleas están relacionadas con el estrés y la ansiedad, y en estos pacientes puede ser útil administrar fármacos antidepresivos (v. capítulo 5).

El tratamiento de la migraña aborda las crisis agudas o intenta prevenir los episodios migrañosos (profilaxis) en los pacientes que presentan crisis frecuentes. Los fármacos que se utilizan para las crisis migrañosas agudas son los siguientes:

- AINE y paracetamol (v. pág. 151)
- Antieméticos (v. capítulo 8)
- Agonistas de la serotonina (5-HT₁).

Los fármacos utilizados en la profilaxis de la migraña son los siguientes:

- Antihistamínicos/antagonistas de la serotonina (5-HT₂)
- p-antagonistas (v. capítulo 3)
- Antidepresivos tricíclicos (v. capítulo 5).

Agonistas de la serotonina (5-HT₁.)

El sumatriptán y el rizatriptán son agonistas de la serotonina.

Mecanismo de acción: los agonistas de la serotonina parecen revertir la dilatación de los vasos sanguíneos cerebrales

en la crisis aguda, que puede ser responsable de algunos de los síntomas de migraña.

Vía de administración: oral, intranasal y subcutánea.

Indicaciones: crisis migrañosas agudas.

Contraindicaciones: se recomienda tener precaución en presencia de arteriopatía coronaria (puede causar vasoconstricción de los vasos coronarios), insuficiencia hepática y lactancia materna.

Efectos adversos: sensación de hormigueo, calor y opresión torácica.

Antihistamínicos/antagonistas de la serotonina

El pizotifeno es el fármaco principal de esta clase.

Mecanismo de acción: a diferencia de los agonistas de la serotonina, el pizotifeno parece limitar los cambios proinflamatorios y vasculares precoces, que preceden a los episodios de migraña.

Vía de administración: oral.

Indicaciones: prevención de la cefalea vascular.

Contraindicaciones: se recomienda precaución en presencia de retención urinaria, glaucoma de ángulo cerrado, insuficiencia renal, embarazo y lactancia materna.

Efectos adversos: efectos antimuscarínicos, somnolencia y aumento del apetito.

APUNTES Y SUGERENCIAS

La cefalea es una queja frecuente y lo normal es que no represente una enfermedad grave. La analgesia solo ayudará a controlar los síntomas, de manera que, si un paciente acude con cefaleas frecuentes, debes investigar una causa subyacente susceptible de tratamiento.

Dolor neurálgico

El dolor neurálgico es clásicamente un dolor de un nervio, que se distribuye por el recorrido de un nervio o de una raíz nerviosa en particular. Las patologías más frecuentes son la ciática, la neuralgia herpética y la neuralgia del trigémino.

La neuralgia se produce habitualmente como consecuencia de la compresión o atrapamiento del nervio o la raíz nerviosa, y el tratamiento definitivo consiste en la liberación quirúrgica del nervio.

Las opciones farmacológicas pueden utilizarse cuando no es recomendable la cirugía o ha sido ineficaz, o como adyuvante. Los AINE no son eficaces para el dolor neurálgico, y los antidepresivos, en particular la amitriptilina, a menudo tienen un efecto «analgésico» en el dolor neurálgico y se utilizan en dosis menores de la dosis antidepresiva (v. capítulo 4).

La otra clase más importante de fármacos que se utiliza por vía oral en el dolor neurálgico son los antiepilépticos, principalmente carbamacepina, fenitoína y, más recientemente,

lamotrigina (v. capítulo 4). Estos fármacos podrían estabilizar las neuronas afectadas y limitar su activación.

La anestesia local del nervio en cuestión puede aliviar las molestias en algunos pacientes, aunque, para aliviar los síntomas en algunos casos, se puede realizar la ablación del nervio, con fármacos o mediante cirugía.

ANESTESIA LOCAL

Conceptos básicos

Los anestésicos locales son fármacos utilizados para inhibir las sensaciones dolorosas. Estos fármacos actúan bloqueando de forma reversible la conducción nerviosa.

Química

Todos los anestésicos locales tienen la misma estructura básica:

- Un grupo aromático (extremo lipófilo), unido a una cadena lateral básica (extremo hidrófilo) mediante un enlace éster o amida (fig. 9.6)
- La cadena lateral básica (normalmente, una amina secundaria o terciaria) es importante, porque solo las moléculas sin carga pueden entrar en el axoplasma del nervio.

La potencia y duración de la acción se correlacionan con una liposolubilidad elevada.

Farmacocinética

La eliminación de los anestésicos locales depende de la naturaleza del enlace químico:

- Los anestésicos locales con enlaces éster se inactivan mediante colinesterasas plasmáticas
- Los anestésicos locales con enlaces amida se degradan por N-desalquilación en el hígado.

Los metabolitos son, a menudo, farmacológicamente activos.

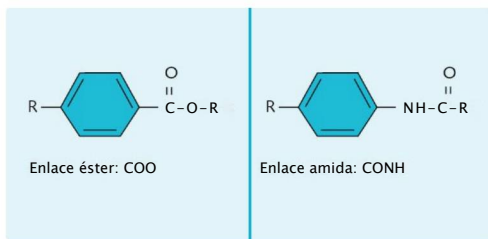


Fig. 9.6 Estructura general de los anestésicos locales con enlace éster y con enlace amida.

Mecanismo de bloqueo

Importancia del pH y la ionización

Los anestésicos locales son bases débiles ($pK_a = 8-9$). Solo la forma no ionizada puede penetrar en las membranas lipídicas, por lo tanto, los compuestos de amonio cuaternario, que están completamente protonados, deben inyectarse directamente en el axón del nervio si queremos que funcionen.

La proporción de anestésico local que no se modifica depende del pH, del pK_a y de la ecuación de Henderson-Hasselbalch (v. capítulo 1):

$$B + H^+ = BH^+$$

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

La proporción del anestésico local sin carga con un pK_a de 8 en un medio de pH 7 será del 10%, del 50% si el pH es de 8 y del 5% si es de 6.

Vías del bloqueo

La mayoría de los anestésicos locales produce el bloqueo por dos vías (fig. 9.7):

- En la vía hidrófoba, la molécula no ionizada entra en la membrana y bloquea el canal desde un lugar de la interfaz entre la proteína y la membrana.
- En la vía hidrófila, la molécula no ionizada atraviesa la membrana hacia el interior, donde la forma cargada bloquea el canal. Esta vía depende de que el canal esté abierto y, por lo tanto, este tipo de bloqueo depende del uso. La especialidad del uso es especialmente importante para la acción antiarrítmica de los anestésicos locales.
- El bloqueo nervioso se produce cuando el número de canales no inactivados (los no afectados por el fármaco) es insuficiente para que la despolarización llegue hasta el umbral.

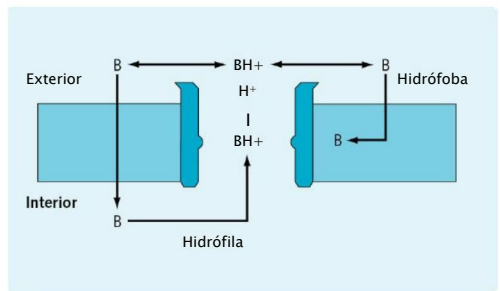


Fig. 9.7 Vías de bloqueo hidrófobas e hidrófilas para la anestesia local.

COMUNICACIÓN

El Sr. Hadeed es un obrero de la metalurgia de 34 años de edad que acude al servicio de urgencias del Moorfields Eye Hospital con dolor agudo en el ojo izquierdo que se presentó cuando estaba trabajando. Nunca antes había tenido un dolor como este. La exploración con lámpara de hendidura reveló un cuerpo extraño bastante superficial en el ojo izquierdo. Para extraerle el objeto, el ojo se prepara aplicando lidocaína (un anestésico local) en colirio y después se utiliza una aguja.

Vías de administración

Anestesia superficial

En la anestesia superficial, el anestésico local se aplica directamente en las mucosas, por ejemplo, la córnea, el árbol bronquial, el esófago y las vías genitourinarias. El anestésico local, por ejemplo, la lidocaína, debe ser capaz de penetrar fácilmente en los tejidos. Para la piel se utiliza tetracaína (ametocaína) para anestesiar la piel antes de proceder a la punción venosa, especialmente en niños y adultos con ansiedad.

Pueden presentarse problemas cuando se anestesian zonas extensas, por ejemplo, el árbol bronquial.

Anestesia por infiltración

La anestesia por infiltración consiste en la inyección directa de un anestésico local en un tejido. A menudo se utiliza un vasoconstrictor, como la epinefrina, con el anestésico local para prevenir la difusión del anestésico local a la circulación sistémica. Los vasoconstrictores nunca deben usarse en las extremidades, ya que podría provocarse isquemia.

La anestesia regional por vía intravenosa (ARVI) consiste en la inyección del anestésico local distal a un manguito inflado por encima de la presión arterial. Es importante que el manguito no se afloje prematuramente, ya que podría causar la liberación de una embolada del anestésico que podría ser tóxico en la circulación. Este tipo de bloqueo con anestésico local se utiliza raras veces.

Anestesia con bloqueo nervioso

En la anestesia con bloqueo nervioso, el anestésico local se inyecta cerca del tronco nervioso adecuado, por ejemplo, el plexo braquial. La inyección debe realizarse en su localización precisa.

Anestesia raquídea y epidural

La anestesia raquídea consiste en inyectar un anestésico local en el líquido cefalorraquídeo (LCR) dentro del espacio subaracnoideo. Se puede controlar su difusión hasta la zona deseada, aumentando la densidad específica de la solución e inclinando al paciente.

En la anestesia epidural, el anestésico local se inyecta en el espacio entre la duramadre y la médula espinal.

En ambas anestесias, raquídea y epidural, el anestésico local actúa bloqueando principalmente las raíces espinales, y no en la propia médula espinal. Pueden presentarse problemas por el bloqueo de las fibras simpáticas preganglionares que inervan los vasos (porque causan vasodilatación) y el corazón (porque causan bradicardia), provocando hipotensión en ambos casos. La difusión en sentido craneal puede bloquear los nervios intercostales y frénicos, y provocar depresión respiratoria.

APUNTES Y SUGERENCIAS

En los tejidos inflamados, el pH es ácido, lo que hace que la mayor proporción del anestésico se encuentre en su forma ionizada, retrasando o impidiendo, en consecuencia, el inicio de su acción.

Efectos adversos

Los efectos adversos de los anestésicos locales se asocian, principalmente, al paso del fármaco a la circulación sistémica. Son los siguientes:

- Efectos sobre el SNC, como intranquilidad, temblor, confusión o agitación. En dosis altas, puede producirse depresión del SNC. A este respecto, la procaína es peor que la lidocaína o la prilocaína, y raras veces se utiliza. La excepción es la cocaína, que produce euforia debido a su actividad bloqueante de la captación de monoaminas.
- Depresión respiratoria.
- Posibles efectos sobre el sistema cardiovascular, incluyendo depresión miocárdica y vasodilatación.
- Alteraciones visuales y fasciculaciones.
- La intoxicación grave provoca convulsiones y coma.

APUNTES Y SUGERENCIAS

El fentanilo está relacionado con la petidina y no debe usarse en pacientes que han recibido inhibidores de monoaminas en los 14 días precedentes. La interacción entre dichos fármacos parece producir la acumulación de serotonina, y el paciente puede presentar delirio y agresividad o puede desarrollar depresión respiratoria, hipertensión intensa y arritmias, que pueden ser mortales.

Propiedades y usos

En la figura 9.8 se muestran las propiedades y usos de los anestésicos locales más importantes, y en la figura 9.9 se mencionan otros compuestos que bloquean los canales de sodio.

Fig. 9.8 Propiedades y usos de los anestésicos locales principales.

	Inicio de acción	Duración	Penetración tisular	Química	Uso habitual
Cocaína	Rápido	Moderada	Rápida	Enlace éster	ORL
Procaína	Moderado	Corta	Lenta	Enlace éster	Poco utilizada, efectos en el SNC
Tetracaína (ametocaína)	Lento	Larga	Moderada	Enlace éster	Tópico, antes de la punción venosa
Oxibuprocaina (benoxinato)	Rápido	Corta	Rápida	Enlace éster	Superficies, oftalmología
Benzocaína	Muy lento	Muy larga	Rápida	Enlace éster, ausencia de cadena lateral básica	Superficie, ORL
Lidocaína (lignocaína)	Rápido	Moderada	Rápida	Enlace amida	Muy utilizado en todas las aplicaciones, EMLA
Prilocaína	Moderado	Moderada	Moderada	Enlace amida	Muchos usos, ARVI, EMLA. Toxicidad baja
Bupivacaína	Lento	Larga	Moderada	Enlace amida	Anestesia epidural y raquídea

ARVI, anestésico regional por vía intravenosa; EMLA, mezcla eutéctica de anestésicos locales; ORL, nariz, garganta y oído; SNC, sistema nervioso central.

www.medilibros.com

Fig. 9.9 Bloqueantes naturales y sintéticos de los canales de sodio.

Compuesto	Procedencia	Tipo de bloqueo
Tetrodotoxina	Pez globo	Solo externo
Saxitoxina	Plancton	Solo externo
x-conotoxinas	Caracol marino piscívoro	Afecta a la inactivación
i,-agatoxinas	Araña acanalada	Afecta a la inactivación
a-, P- y Λ-toxinas	Escorpiones	Complejo
QX314 y QX222	Anestésicos locales sintéticos de carga permanente	Solo interior (vía hidrófoba)
Benzocaína	Anestésico local sintético no cargado	Desde el interior de la membrana (vía hidrófila)
Anestésicos locales	Vegetal (cocaína), otros sintéticos	Interior y desde el interior de la membrana

ANESTESIA GENERAL

Conceptos básicos

La anestesia general es la ausencia de sensibilidad asociada a la pérdida reversible de la conciencia.

Los anestésicos generales se utilizan como adyuvantes para los procedimientos quirúrgicos, para hacer que el paciente esté inconsciente y no responda a los estímulos

dolorosos. La anestesia moderna se caracteriza por la denominada técnica del equilibrio, en la que se utilizan específicamente fármacos y anestésicos para producir:

- Analgesia
- Sueño/sedación
- Relajación muscular y abolición de reflejos.

Ningún fármaco, anestésico o no, puede producir todos esos efectos por sí solo y, por lo tanto, se utiliza una combinación de fármacos que se van aplicando en las

tres etapas clínicas de la anestesia general quirúrgica, a saber:

- Premedicación
- Inducción
- Mantenimiento.

Según algunos autores, existe una cuarta fase, en la que se utilizan fármacos para revertir la acción de los fármacos administrados en las tres fases precedentes.

Premedicación

La premedicación se suele administrar en la sala antes de que el paciente sea llevado al quirófano (fig. 9.10), con cuatro objetivos:

- Aliviar la ansiedad
- Reducir la bradicardia parasimpática y las secreciones
- Proporcionar analgesia
- Prevenir la emesis del postoperatorio.

Alivio de la ansiedad

Las benzodiazepinas orales, por ejemplo, diazepam y midazolam (v. pág. 74), son las más eficaces y realizan tres funciones útiles:

- Aliviar la aprensión y la ansiedad antes de la anestesia
- Reducir la cantidad de anestésico general necesario para conseguir y mantener la inconsciencia
- Posiblemente, mantener la sedación en el postoperatorio.

Reducción de la bradicardia parasimpática y las secreciones

Los antagonistas muscarínicos, por ejemplo, la atropina y la hiosizina (v. capítulo 4), previenen la salivación y las secreciones bronquiales, y, sobre todo, protegen el corazón frente a las arritmias, en particular frente a la bradicardia causada por algunos fármacos inhalados y bloqueantes neuromusculares.

Analgesia

Los analgésicos opiáceos, como el fentanilo, se administran a menudo antes de una operación: aunque el paciente está inconsciente durante la cirugía, es importante proporcionar la analgesia adecuada para detener las reacciones de estrés fisiológicas ante el dolor. Los AINE son alternativas útiles y se utilizan como adyuvantes de los opiáceos, si bien es probable que, si se utilizan solos, no sean adecuados para el dolor intenso del postoperatorio.

Antiemesis en el postoperatorio

Los fármacos que proporcionan antiemesis en el postoperatorio son los siguientes: metoclopramida y proclorperazina. Las náuseas y vómitos son frecuentes después de la anestesia general, a menudo como consecuencia de la administración de los fármacos opiáceos en el peri- y en el postoperatorio. Para evitarlo, pueden administrarse fármacos antieméticos con la premedicación.

Inducción

Para producir una inducción rápida de la inconsciencia, se utilizan fármacos por vía intravenosa (v. fig. 9.10). Además, esta es la vía preferida por los pacientes, ya que la inyección carece de la sensación de amenaza que puede suponer tener una mascarilla sobre la cara.

La prevención de la aspiración de ácido gástrico en las cirugías de urgencia u obstétricas es fundamental y se basa en la administración de un antihistamínico H₂ o de un inhibidor de la bomba de protones antes de la inducción (v. capítulo 8).

Mantenimiento

Los anestésicos inhalados (v. fig. 9.10) se utilizan para mantener un estado de anestesia general después de la inducción en la mayoría de los pacientes, si bien se pueden usar fármacos por vía intravenosa utilizando una bomba continua.

Fig. 9.10 Anestésicos generales.

Premedicación	Para inducción/vía intravenosa	Para mantenimiento/ fármacos inhalatorios
Alivio de la ansiedad, p. ej., diazepam o lorazepam	Barbitúricos, p. ej., tiopental	Óxido nitroso Halotano
Reducción de la bradicardia y de lets secreciones parasimpáticas, p. ej., atropina e hiosizina	No barbitúricos, p. ej., propofol o ketamina	Enfl urano Isoflurano Sevofl urano
Analgesia, p. ej., AINE o fentanilo		
Antiemesis postoperatoria, p. ej., metoclopramida o proclorperazina		

AINE, antiinflamatorios no esteroideos.

Anestésicos

Los anestésicos deprimen todos los tejidos excitables, como las neuronas centrales, el músculo cardíaco, y el músculo liso o estriado. Las distintas partes del SNC tienen sensibilidades diferentes a los anestésicos. El sistema activador reticular, que es el responsable de la consciencia, es uno de los más sensibles. Por lo tanto, es posible utilizar anestésicos en una concentración que produzca inconsciencia sin deprimir indebidamente los centros cardiovascular o respiratorio en el encéfalo o el miocardio. Sin embargo, el margen de seguridad es muy pequeño en la mayoría de los anestésicos.

Anestésicos por vía intravenosa

Los anestésicos intravenosos, por ejemplo, el tiopental, el propofol y la ketamina, son depresores del SNC y producen la anestesia al deprimir de una forma relativamente selectiva el sistema reticular activador del encéfalo. Pueden usarse solos, en procedimientos quirúrgicos breves, pero se utilizan principalmente para la inducción de la anestesia y, por lo tanto, su inicio de acción rápido es una característica deseable.

Los anestésicos por vía intravenosa son todos muy liposolubles y atraviesan la barrera hematoencefálica con rapidez. Su inicio de acción rápido (<30 s) es consecuencia de su distribución rápida en el encéfalo y del flujo sanguíneo cerebral elevado. La duración de acción es breve (minutos) y termina por la redistribución del fármaco desde el SNC hacia otros tejidos no tan bien perfundidos (fig. 9.11). El metabolismo del fármaco es irrelevante para la reanimación del paciente.

Tiopental

Mecanismo de acción: el tiopental es un fármaco muy lipófilo del grupo de depresores barbitúricos del SNC, que actúa potenciando el efecto inhibidor del GABA en el complejo receptor GABA^αcanal de Cl⁻.

Vía de administración: intravenosa.

Indicaciones: inducción rápida de la anestesia general.

Contraindicaciones: el tiopental no debe administrarse a pacientes con alergia diagnosticada a este fármaco. Porfiria.

Efectos adversos: depresión respiratoria, depresión miocárdica (bradicardia), vasodilatación y anafilaxia. Existe riesgo de vasoespasmo intenso si se inyecta accidentalmente en una arteria.

Notas terapéuticas: tiopental es un fármaco muy utilizado en la inducción, pero no posee propiedades analgésicas. Proporciona una inducción homogénea y rápida (<30 s), pero, debido a su estrecho margen terapéutico, existe riesgo de sobredosis, con la depresión cardiorrespiratoria consecuente. El tiopental se administra como sal sódica, que es inestable en solución y, por lo tanto, debe prepararse inmediatamente antes de su uso.

Propofol

Mecanismo de acción: el mecanismo de acción del propofol es parecido al del tiopental.

Vía de administración: intravenosa.

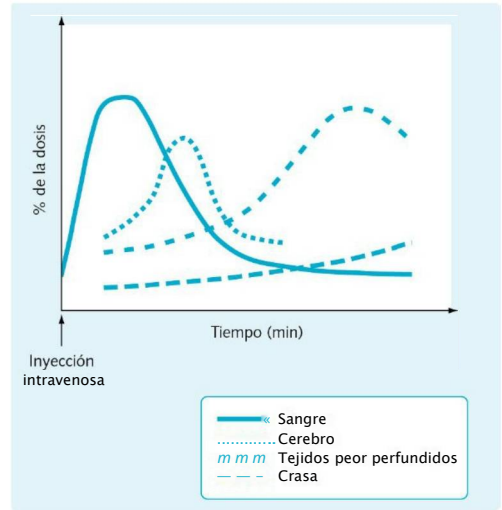


Fig. 9.11 La redistribución de los anestésicos por vía intravenosa hacia tejidos peor perfundidos hace que la duración de acción central sea breve. (Adaptado de Rang HP et al., *Pharmacology*, 7th Edn. Churchill Livingstone 2012.)

Indicaciones: inducción o mantenimiento de la anestesia general o sedación en la unidad de cuidados intensivos.

Contraindicaciones: el propofol no debe administrarse a pacientes con alergia conocida a este fármaco ni en la sedación de niños con respirador.

Efectos adversos: se han descrito, ocasionalmente, convulsiones, anafilaxia y retraso de la recuperación de la anestesia.

Notas terapéuticas: el propofol se asocia a una recuperación rápida sin náuseas o resaca, y se utiliza mucho. Además, es el fármaco de elección si se debe usar un fármaco por vía intravenosa para mantener la anestesia mediante perfusión continua.

COMUNICACIÓN

Dina es una estudiante de 17 años que acude al servicio de urgencias con mal aspecto y un dolor intenso en su fosa ilíaca derecha (esquina inferior derecha del abdomen). Su madre le dice a los médicos que el dolor empezó alrededor del ombligo hace un par de horas, y que ha vomitado dos veces desde entonces. La exploración demuestra un abdomen doloroso con defensa. La tomografía computarizada muestra un apéndice inflamado. La paciente es llevada rápidamente al quirófano y se administra midazolam para la sedación, ya que está muy ansiosa por la cirugía inminente. Antes de la operación

se le administra hiosizina, ya que inhibe las secreciones bronquiales y salivales. También se administra domperidona como antiemético. La anestesia general se induce con propofol y se mantiene con isoflurano. Para la intervención se administran también el relajante muscular rocuronio y el analgésico fentanilo (por vía intravenosa). La administración de rocuronio se interrumpe antes de finalizar la cirugía, pero se requiere una pequeña dosis de neostigmina para revertir por completo el efecto del rocuronio.

Etomidato

Mecanismo de acción: el mecanismo de acción del etomidato es similar al del tiopental.

Vía de administración: intravenosa.

Indicaciones: inducción rápida de la anestesia general.

Contraindicaciones: el etomidato no debe administrarse a pacientes con una alergia conocida a este fármaco.

Efectos adversos: movimientos musculares extraños y dolor durante la inyección, posible supresión corticosteroidal.

Notas terapéuticas: el etomidato es un fármaco de inducción que ha ganado popularidad respecto al tiopental por su mayor margen terapéutico y su metabolismo más rápido, lo que provoca menos efectos con la retirada. El etomidato es más propenso a causar movimientos musculares extraños y dolor durante la inyección, en comparación con los otros fármacos.

Ketamina

Mecanismo de acción: la ketamina produce una anestesia quirúrgica completa, pero del tipo que se conoce como anestesia disociativa, ya que el paciente puede mantenerse consciente, aunque amnésico e insensible al dolor. Este efecto está probablemente relacionado con la acción sobre los receptores del glutamato tipo N-metil-D-aspartato (NMDA).

La ketamina es un derivado de la droga PCP (polvo de ángel).

Vía de administración: intravenosa e intramuscular.

Indicaciones: la ketamina se utiliza en la inducción y mantenimiento de la anestesia, especialmente en los niños.

Contraindicaciones: la ketamina no debe administrarse a personas con hipertensión o con psicosis.

Efectos adversos: son los siguientes: estimulación cardiovascular, taquicardia y elevación de la presión arterial, además de secuelas psicóticas transitorias, como sueños vívidos y alucinaciones.

Notas terapéuticas: la ketamina no se utiliza con frecuencia como fármaco de inducción, debido a la elevada incidencia de disforia y alucinaciones durante la recuperación en adultos. Estos efectos son mucho menos intensos en niños, y es frecuente utilizar ketamina junto con una benzodiazepina para procedimientos menores en pacientes pediátricos.

Anestésicos inhalatorios

Ejemplos de anestésicos inhalatorios son los siguientes: halotano, enflurano, isoflurano, sevoflurano y desflurano. El óxido nítrico también tiene propiedades anestésicas.

Los anestésicos inhalatorios pueden ser gases o líquidos volátiles. Habitualmente se utilizan para el mantenimiento de la anestesia después de la inducción con un fármaco intravenoso.

Mecanismo de acción: se desconoce exactamente la forma en que los anestésicos inhalados producen sus efectos. A diferencia de la mayoría de los fármacos, los anestésicos inhalatorios no pertenecen a una clase química reconocible. Evidentemente, la forma y la configuración electrónica de la molécula carecen de importancia. Por lo tanto, es improbable la existencia de un único «receptor» diferenciado para estos anestésicos. Parecería que la acción farmacológica de los anestésicos inhalatorios depende de las propiedades fisicoquímicas de la molécula.

Tres teorías de anestesia han recibido la máxima atención: de los lípidos, de los hidratos y de las proteínas.

La teoría de los lípidos surgió porque se observó una estrecha correlación entre la potencia del anestésico y su liposolubilidad. Se ha propuesto que los anestésicos se disuelven en los lípidos de la membrana y que afectan a su estado físico por dos mecanismos posibles, que son los siguientes:

- Expansión del volumen: se apoya por la reversión de la presión de la anestesia, aunque existen algunas incoherencias cualitativas
- Fluidización de la membrana: sin embargo, se necesitan concentraciones altas y, además, la temperatura tiene poco efecto. Todo ello hace difícil aceptar esta teoría.

La teoría de los hidratos surgió porque las moléculas del anestésico estabilizan las moléculas de agua que se encuentran en sus cercanías. Se ha propuesto que esta alteración de la membrana explica los efectos de los anestésicos.

Aunque existe una cierta correlación entre la potencia y la capacidad de formar los hidratos, algunos compuestos anómalos, como el hexafluoruro de azufre, no forman hidratos, pero tienen propiedades anestésicas.

La teoría de las proteínas surgió por los datos, cada vez más abundantes, de que los anestésicos pueden actuar uniéndose a los dominios hidrófobos específicos de las proteínas de la membrana. Esta conducta explicaría el fenómeno de la desaparición y la estereoselectividad de los anestésicos, según la cual el tamaño del dominio excluye las moléculas mayores de un determinado tamaño o que tengan una forma no adecuada. La teoría de las proteínas es popular en estos momentos, pero no se ha identificado la naturaleza de las proteínas diana en el SNC. Las posibles dianas son las siguientes: canales dependientes del voltaje, canales activados por receptores o sistemas de segundos mensajeros.

APUNTES Y SUGERENCIAS

Al igual que las benzodiazepinas y los barbitúricos, el tiopental y el propofol actúan mediante el receptor $GABA_A/C1-$ para deprimir el SNC.

Aspectos farmacocinéticos

La profundidad de la anestesia producida por los anestésicos inhalatorios está directamente relacionada con la presión parcial (tensión) del fármaco en la sangre arterial, ya que esto determina su concentración en el SNC. A su vez, la concentración del anestésico en la sangre está determinada por:

- La concentración del anestésico en el gas inspirado (concentración alveolar)
- La solubilidad del anestésico en la sangre (coeficiente de partición sangre/gas)
- El gasto cardíaco
- La ventilación alveolar.

La inducción y la recuperación rápidas son propiedades importantes de un anestésico, lo que permite un control flexible de la presión arterial (y de la tensión cerebral, en consecuencia) y, por lo tanto, de la profundidad de la anestesia. La velocidad de la inducción de la anestesia está determinada por dos propiedades del anestésico: su solubilidad en la sangre (coeficiente de partición sangre/gas) y su solubilidad en la grasa (liposolubilidad). Por lo tanto:

- Los fármacos poco solubles en la sangre (p. ej., el óxido nitroso o el enflurano) producen una inducción y una recuperación rápidas, porque se necesitan cantidades relativamente pequeñas para saturar la sangre y, también, porque la presión arterial (y, por lo tanto, la tensión cerebral) sube y baja con rapidez (fig. 9.12).
- Los fármacos muy solubles en sangre (p. ej., halotano) tienen unos tiempos de inducción y de recuperación mucho más lentos, porque se necesita mucha más solución del anestésico antes de que su tensión arterial se acerque a la del gas inspirado (v. fig. 9.12).

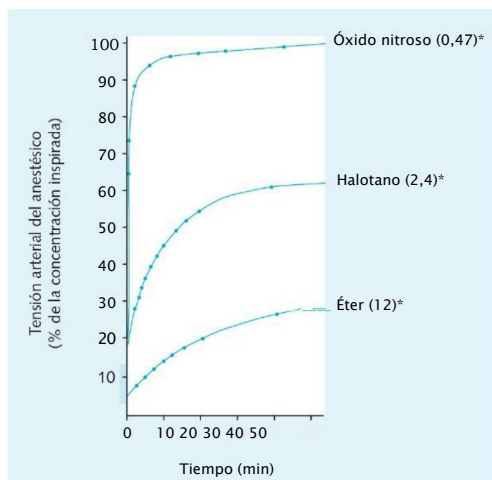


Fig. 9.12 Cinética de equilibrio de los anestésicos Inhalatorios en el ser humano. (Adaptado de Papper EM, Kitz R. *Uptake and Distribution of Anaesthetic Agents*. McGraw-Hill 1963.)

- Los fármacos con elevada liposolubilidad (p. ej., el éter) se acumulan gradualmente en la grasa corporal durante una anestesia prolongada y, por lo tanto, producen una resaca prolongada si se usan en una cirugía larga (v. fig. 9.12).

Óxido nitroso

Mecanismo de acción: véase anteriormente.

Via de administración: inhalación.

Indicaciones: el óxido nitroso se utiliza en el mantenimiento de la anestesia (en combinación con otros fármacos) y para la analgesia (mezcla al 50% con oxígeno).

Contraindicaciones: neumotorax. El óxido nitroso difunde hacia el aire contenido en espacios cerrados, con lo que aumenta la presión y, en caso de neumotorax, puede comprometer la respiración.

Efectos adversos: el óxido nitroso parecía estar relativamente libre de efectos secundarios (posee un pequeño efecto sobre el sistema cardiovascular y el aparato respiratorio), pero ahora se sabe que existe riesgo de inhibición de la médula ósea.

Notas terapéuticas: el óxido nitroso no puede lograr la anestesia quirúrgica cuando se administra solo, por su escasa potencia. Habitualmente se utiliza como un gas portador no inflamable para los fármacos volátiles, con lo que se puede reducir la concentración de estos. En una mezcla al 50% con oxígeno, es un buen analgésico y se utiliza en el parto y por el personal paramédico.

Halotano

Mecanismo de acción: véase anteriormente.

Via de administración: inhalación.

Indicaciones: el halotano se utiliza en el mantenimiento de la anestesia.

Contraindicaciones: el halotano no debe administrarse a personas que hayan tenido una reacción previa a este fármaco o con exposición a él en los últimos 3 meses.

Efectos adversos: como la mayoría de los anestésicos volátiles, el halotano causa depresión cardiorrespiratoria.

La depresión respiratoria da lugar a una $p\text{CO}_2$ elevada y, quizás, a arritmias ventriculares. El halotano también deprime las fibras del músculo cardíaco, con posible bradicardia. El resultado final de todo ello es una hipotensión dependiente de la concentración.

El efecto tóxico más significativo del halotano es la necrosis hepática, que puede ser grave y aparece en 1 de cada 35.000 casos. El daño hepático en grados menores es más frecuente. El daño se debe a los metabolitos que proceden del 20% del halotano administrado, que se biotransforma en el hígado (el 80% de la dosis administrada se excreta por los pulmones).

Notas terapéuticas: el halotano es un hidrocarburo halogenado.

Enflurano

Mecanismo de acción: véase anteriormente.

Via de administración: inhalación.

Indicaciones: el enflurano se utiliza para el mantenimiento de la anestesia.

Contraindicaciones: el enflurano no debe administrarse a personas con epilepsia.

Efectos adversos: el enflurano causa depresión cardiorrespiratoria parecida a la del halotano, aunque la incidencia de arritmias es mucho menor que con este.

El enflurano solo se metaboliza en el hígado en un 2%, por lo que las probabilidades de causar hepatotoxicidad son mucho menores con respecto al halotano. Pero la desventaja del enflurano es que puede causar cambios en el electroencefalograma (EEG) y espasmos musculares, y se recomienda una especial precaución en los pacientes epilépticos.

Notas terapéuticas: el enflurano es un anestésico volátil parecido al halotano, aunque menos potente, y se necesita una concentración aproximadamente el doble para el mantenimiento de la anestesia. Los tiempos de inducción y recuperación son más rápidos que los de halotano.

Isoflurano

Mecanismo de acción: véase anteriormente.

Vía de administración: inhalación.

Indicaciones: se utiliza en el mantenimiento de la anestesia.

Contraindicaciones: susceptibilidad a la hipertermia maligna.

Efectos adversos: el isoflurano posee acciones parecidas a las del halotano, pero con menos efectos sobre el aparato cardiorrespiratorio. La hipotensión se debe más a una disminución, dependiente de la dosis, de las resistencias vasculares sistémicas, más que a un descenso importante del gasto cardíaco. El metabolismo hepático es mucho menor (0,2%) que el del enflurano, por lo que la hepatotoxicidad es aún menos frecuente.

Notas terapéuticas: el isoflurano es un isómero de enflurano cuya potencia es intermedia entre las del halotano y el enflurano.

Sevoflurano

Mecanismo de acción: véase anteriormente.

Vía de administración: inhalación.

Indicaciones: se utiliza para la inducción con gas y en el mantenimiento de la anestesia.

Contraindicaciones: susceptibilidad a la hipertermia maligna.

Efectos adversos: similar a los del isoflurano.

Notas terapéuticas: el sevoflurano es, probablemente, el fármaco inhalatorio más utilizado.

APUNTES Y SUGERENCIAS

El óxido nitroso se utiliza como adyuvante de otros fármacos inhalatorios, ya que reduce la dosis necesaria para mantener la anestesia y, por lo tanto, limita los efectos secundarios y permite una recuperación más rápida.

Uso de bloqueantes neuromusculares en anestesia

En algunas operaciones, por ejemplo, en la cirugía intraabdominal, es esencial obtener la relajación completa del músculo esquelético. Algunos anestésicos generales tienen acciones bloqueantes neuromusculares importantes, pero se utilizan, a menudo, aquellos que bloquean específicamente la unión neuromuscular, por ejemplo, el suxametonio, el rocuronio, el vecuronio y el atracurio (v. capítulo 4).

Inflamación, enfermedades alérgicas e inmunodepresión

10

Objetivos

Deberías ser capaz de:

- Comprender los principios básicos que explican la inflamación, las alergias y la inmunodepresión
- Conocer las diferentes clases de fármacos que se utilizan para tratar esas afecciones y sus mecanismos de acción
- Conocer las indicaciones, contraindicaciones y reacciones adversas medicamentosas.

INFLAMACIÓN

La inflamación describe los cambios que se observan como respuesta a una lesión o daño que sufre un tejido, con dolor, rubor, calor, tumefacción y pérdida de la función. Esos cambios se producen como consecuencia de la dilatación de los vasos sanguíneos locales, lo que aumenta la permeabilidad y la capacidad de recibir más leucocitos. En consecuencia, las células inflamatorias se acumulan en el lugar de la lesión. Las células principales que se ven en una respuesta inflamatoria aguda son neutrófilos y macrófagos, aunque también se acumulan linfocitos, basófilos y eosinófilos.

Las respuestas inflamatorias se producen y controlan por la interacción de una amplia variedad de mediadores de la inflamación, algunos de los cuales derivan de los leucocitos, y otros, de los tejidos dañados. Algunos ejemplos de estos mediadores son los siguientes:

- Histamina
- Cinas (bradicinina)
- Neuropeptidos (sustancia-P, péptido relacionado con el gen de la calcitonina)
- Citocinas (p. ej., interleucinas [IL])
- Metabolitos del ácido araquidónico (eicosanoides).

Metabolitos del ácido araquidónico: eicosanoides

De los mediadores de la inflamación recién mencionados, los eicosanoides son especialmente importantes, porque están involucrados en la mayoría de las reacciones inflamatorias y, en consecuencia, la mayoría de los tratamientos antiinflamatorios se basa en la manipulación de su biosíntesis.

Los eicosanoides son una familia de ácidos grasos poliinsaturados formados a partir del ácido araquidónico. Su biosíntesis se puede ver en la figura 10.1. El ácido araquidónico procede, principalmente, de los fosfolípidos de las membranas celulares, desde las que se moviliza

por acción de la enzima fosfolipasa A_2 . A continuación, se metaboliza:

- Por acción de la ciclooxigenasa para producir las «prostaglandinas clásicas», tromboxano y prostaciclina, conocidas como prostanoïdes
- Por acción de la lipooxigenasa para producir los leucotrienos

Las acciones de los eicosanoides en las reacciones inflamatorias se recogen en la figura 10.2.

Fármacos antiinflamatorios

Los fármacos principales utilizados por sus efectos antiinflamatorios de amplio espectro son los siguientes:

- Fármacos antiinflamatorios no esteroideos.
- Fármacos antiinflamatorios esteroideos (glucocorticoides) (v. capítulo 6 y pág. 154).

Ambas clases de fármacos antiinflamatorios ejercen su efecto al inhibir la formación de eicosanoides (v. fig. 10.1).

Además, hay otras clases de fármacos que poseen una acción antiinflamatoria más restringida, como son:

- Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) (v. pág. 155)
- Fármacos para tratar la gota (v. pág. 156)
- Antihistamínicos (v. pág. 162)
- Fármacos para tratar trastornos cutáneos.

AINE

Los AINE poseen la capacidad de inhibir ambas formas de la enzima ciclooxigenasa (v. fig. 10.1), una acción que es responsable de sus efectos farmacológicos (v. fig. 10.4).

Los primeros fármacos de este tipo fueron los salicilatos (p. ej., el ácido acetilsalicílico), extraídos de la corteza del sauce. Después, se han creado muchos AINE sintéticos y semisintéticos. Química y estructuralmente heterogéneos, todos ellos están relacionados por un mecanismo de acción común (fig. 10.3).

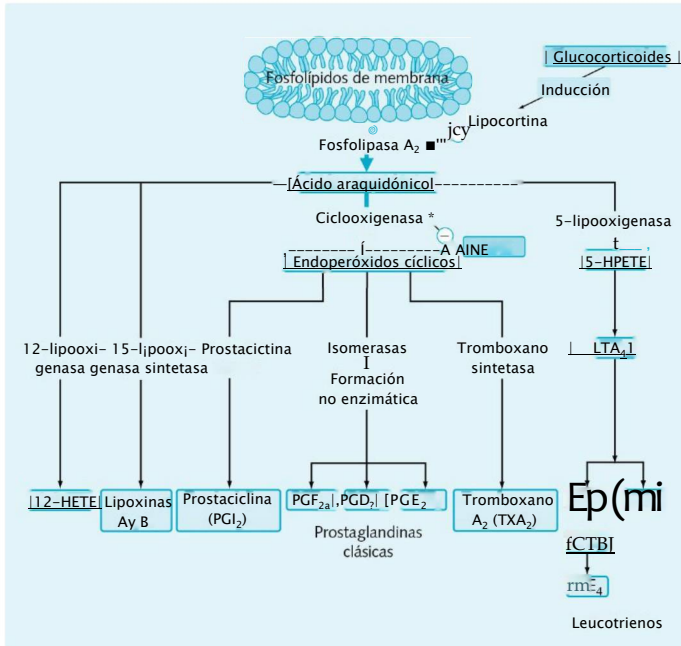


Fig. 10.1 Vía de biosíntesis de los eicosanoides. (AINE, antiinflamatorios no esteroideos; HETE, ácido hidroxieicosatetranoico; HPETE, ácido hidroperoxieicosatetranoico; LT, leucotrienos; PC, prostaglandina.)

Fig. 10.2 Acciones de los eicosanoides en la reacción inflamatoria.

Eicosanoide	Acciones en la inflamación
Prostanoides	
«Prostaglandinas clásicas», como PGD ₂ , PGE ₂ y PGF ₂	Aumentan la vasodilatación, la permeabilidad vascular y el edema en una reacción inflamatoria. Las prostaglandinas también sensibilizan las fibras nociceptivas ante la estimulación por otros mediadores de la inflamación
Tromboxano A ₂ (TXA ₂)	Agregación plaquetaria y vasoconstricción
Prostaciclina (PGI ₂)	Inhibición de la agregación plaquetaria y vasodilatación
Leucotrienos	
Por ejemplo, LTB ₄ y LTC ₄	Aumentan la permeabilidad vascular, favorecen la quimiotaxia leucocitaria (y provocan la contracción del músculo liso bronquial)

Mecanismo de acción: la acción principal de todos los AINE es la inhibición de la enzima ciclooxigenasa. Esta enzima está involucrada en el metabolismo del ácido araquidónico para formar prostanoides, es decir, las prostaglandinas clásicas, prostaciclina y tromboxano A₂. La inhibición de la ciclooxigenasa se produce por varios mecanismos:

- Inhibición irreversible: el ácido acetilsalicílico acetila el lugar activo.
- Inhibición competitiva: el ibuprofeno actúa como sustrato competitivo.
- Inhibición reversible no competitiva: el paracetamol atrapa los radicales libres que interfieren con la producción de las hidroperoxidasas, unas enzimas que parecen ser esenciales para la actividad de la ciclooxigenasa.

La ciclooxigenasa presenta dos isoformas:

- COX-1: se expresa en la mayoría de los tejidos, especialmente en las plaquetas, la mucosa gástrica y los vasos renales, y está involucrada en la señalización celular fisiológica. La mayoría de los efectos adversos de los AINE se deben a la inhibición de la COX-1.
- COX-2: se induce en los lugares de inflamación y produce los prostanoides involucrados en las respuestas inflamatorias. Los efectos analgésicos y antiinflamatorios de los AINE se deben, principalmente, a la inhibición de la COX-2.

Fig. 10.3 Clases de fármacos antiinflamatorios no esteroideos y comparación de sus acciones principales.

Clase química	Ejemplos	Analgésica	Antipirética	Antiinflamatoria
Derivados del ácido salicílico	Ácido acetilsalicílico	+	+	+
Derivados del ácido propiónico	Ibuprofeno Fenoprofeno	+	+	+
Derivados del ácido acético	Indometazina	+	+	++
Derivados del oxicam	Piroxicam	+	+	++
Pirazolonas	Fenilbutazona	+/-	+	++
Fenamatos	Ácido mefenámico	+	+	+/-
Para-aminofenoles	Paracetamol	+	+	-

Los inhibidores específicos de la COX-2 ofrecen una incidencia menor de efectos secundarios gástricos, pero se asocian a una incidencia mayor de episodios cardiovasculares (como el infarto de miocardio).

Efectos clínicos: los AINE actúan inhibiendo la ciclooxigenasa y, por lo tanto, la síntesis de prostaglandinas, produciendo tres acciones clínicas principales que podrían resultar beneficiosas: las acciones analgésica, antiinflamatoria y antipirética (fig. 10.4).

No todos los AINE poseen estas tres acciones en el mismo grado, por ejemplo, el paracetamol carece de actividad antiinflamatoria (v. fig. 10.3).

Además, el ácido acetilsalicílico posee un intenso efecto inhibiendo la agregación plaquetaria, debido al descenso

de la síntesis de tromboxano. Se utiliza para la prevención primaria y secundaria de episodios cardiovasculares y cerebrovasculares (v. capítulo 2).

Indicaciones: los AINE son muy utilizados en varias afecciones y pueden adquirirse con o sin receta. Se utilizan en las enfermedades musculoesqueléticas y articulares (esguinces y distensiones, problemas reumáticos, artritis, gota, etc.), como analgésicos para el alivio del dolor leve o moderado, y para el alivio sintomático de la fiebre.

Contraindicaciones: los AINE no deben administrarse a personas con úlceras o hemorragias digestivas, o con hipersensibilidad conocida a cualquier AINE. Se recomienda cautela en caso de asma o deterioro de la función renal.

Fig. 10.4 Las tres acciones clínicas principales de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

Acción clínica	Mecanismo de acción
Analgésica	El efecto analgésico es principalmente periférico y se debe a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas en el lugar del dolor y la inflamación Las prostaglandinas no producen dolor directamente, pero sensibilizan las terminaciones nerviosas de las fibras nociceptivas ante otros mediadores inflamatorios (bradicinina, histamina y 5-HT), amplificando el mensaje básico del dolor. Las prostaglandinas de las series E y F están implicadas en esta acción sensibilizadora Por lo tanto, los AINE son más activos frente al dolor cuando existe un componente inflamatorio Una pequeña parte de la acción analgésica de los AINE es consecuencia de un efecto central de reducción de la síntesis de prostaglandinas en el SNC. En particular, el paracetamol actúa de esta forma
Antiinflamatoria	Las prostaglandinas aumentan la vasodilatación, la permeabilidad vascular y el edema en una reacción inflamatoria Por lo tanto, la inhibición de la síntesis de prostaglandinas reduce esta parte de la reacción inflamatoria Los AINE no inhiben los efectos de los muchos otros mediadores implicados en una reacción inflamatoria; por lo tanto, por poner un ejemplo, no se inhibe la acumulación de células inflamatorias
Antipirética	Durante la fiebre, los leucocitos liberan pirógenos inflamatorios (p. ej., interleucina 1) en el marco de la respuesta inmunitaria. Estos pirógenos actúan en el centro termorregulador del hipotálamo, aumentando la temperatura corporal Este efecto parece estar mediado por el aumento de prostaglandinas (PGE) en el hipotálamo, cuya producción está inhibida por los AINE Los AINE no afectan a la temperatura en condiciones normales o en el golpe de calor

Efectos adversos: los efectos adversos generalizados de los AINE son frecuentes, en especial en los ancianos y en usuarios crónicos, y se deben principalmente a la inhibición no selectiva de la COX-1 y la COX-2 (fig. 10.5).

Con menos frecuencia se pueden ver trastornos hepáticos y depresión de la médula ósea, así como efectos adversos que son relativamente específicos de cada compuesto (v. a continuación).

Notas terapéuticas sobre algunos AINE

Derivados del ácido salicílico, por ejemplo, el ácido acetilsalicílico:

- Es barato y sigue siendo el fármaco de elección para muchas clases de dolor leve, a pesar de la incidencia relativamente alta de efectos secundarios gastrointestinales. También se utiliza por su acción antiagregante plaquetaria
- Produce acúfenos en dosis tóxicas.

Derivados del ácido propiónico, por ejemplo, ibuprofeno:

- Posee una incidencia baja de efectos secundarios.

Derivados del ácido acético, por ejemplo, indometazina:

- Es un inhibidor muy potente de la COX. Se trata de un fármaco muy eficaz, pero se asocia a una incidencia elevada de efectos secundarios.
- Puede causar efectos neurológicos, como mareos y confusión, así como molestias digestivas.

Derivados del oxicam, por ejemplo, piroxicam:

- Es un fármaco potente muy utilizado para dolencias inflamatorias.
- Se administra solo una vez al día, pero presenta una incidencia relativamente alta de problemas gastrointestinales.

Pirazolonas, por ejemplo, fenilbutazona:

- Es un fármaco muy potente, pero puede producir aplasia medular mortal. Por este motivo, se reserva para el tratamiento del dolor intratable en la espondilitis anquilosante.

Fenamatos, por ejemplo, ácido mefenámico:

- Es un fármaco moderadamente potente
- Habitualmente causa molestias digestivas y, en ocasiones, exantemas.

Para-aminofenoles, por ejemplo, paracetamol:

- Se utiliza como analgésico y antipirético, pero no se considera un fármaco antiinflamatorio.
- Es eficaz en el dolor, especialmente en las cefaleas, y para la fiebre, probablemente como consecuencia de su mecanismo de acción, que atrapa los radicales libres e interfiere con la producción de hidroperoxidasas, enzimas que parecen ser esenciales en la actividad de la ciclooxigenasa. En las zonas de inflamación, las células fagocitarias producen cantidades elevadas de peróxido que anulan este efecto. Para más información, consulta el capítulo 9.

Inhibidores específicos de la COX-2, por ejemplo, lumiracoxib y celecoxib:

- Inhiben preferentemente la enzima inducible COX-2, limitando los efectos secundarios mediados por la COX-1 que se observan con otros AINE inespecíficos.

Los inhibidores de la COX-2 están aprobados en el Reino Unido para el alivio sintomático en la artrosis y la artritis reumatoide. Están contraindicados en la enfermedad inflamatoria intestinal, la cardiopatía isquémica o enfermedades cerebrovasculares.

Fármacos antiinflamatorios esteroideos (glucocorticoides)

Hay dos grupos principales de corticoesteroides, los glucocorticoides y los mineralocorticoides. Los glucocorticoides (como la cortisona y el cortisol) poseen una acción antiinflamatoria potente que los hace útiles en varias enfermedades, por ejemplo, la artritis reumatoide, las enfermedades inflamatorias intestinales, el asma bronquial (v. capítulo 3) y las afecciones inflamatorias de la piel.

Sus importantes efectos inhibidores generalizados de las respuestas inflamatorias son consecuencia de los efectos

Fig. 10.5 Efectos adversos generales de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

Sistema	Acontecimiento adverso	Causa
GI	Dispepsia, náuseas y vómitos Formación de úlceras y posible riesgo de hemorragia en usuarios crónicos	Inhibición de las acciones protectoras normales de las prostaglandinas en la mucosa gástrica La PGE ₂ y la PGI ₂ inhiben normalmente la secreción gástrica de ácido, aumentan el flujo sanguíneo de la mucosa y tienen una acción citoprotectora
Renal	Daño renal o nefrotoxicidad La insuficiencia renal puede presentarse años después del abuso crónico	Inhibición de la vasodilatación mediada por PGE ₂ y PGI ₂ en la médula y los glomérulos renales
Otros	Broncoespasmo, erupciones cutáneas y otras reacciones alérgicas	Reacción de hipersensibilidad o alergia al fármaco

GI, gastrointestinal; PG, prostaglandina.

de los corticoesteroides, que alteran la actividad de ciertos genes de respuesta a corticoesteroides. La acción antiinflamatoria es consecuencia de:

- El descenso de la producción de mediadores de la inflamación aguda, especialmente, de los eicosanoides (v. fig. 10.1). Los corticoesteroides impiden la formación del ácido araquidónico desde los fosfolípidos de la membrana, al inducir la síntesis de un polipéptido llamado lipocortina. La lipocortina inhibe la fosfolipasa A_2 , la enzima que normalmente es responsable de la movilización del ácido araquidónico desde los fosfolípidos de la membrana celular, y, por lo tanto, inhibe la formación consecuente, tanto de las prostaglandinas como de los leucotrienos.
- El descenso del número y la actividad de las células inmunocompetentes circulantes, neutrófilos y macrófagos.
- El descenso de la actividad de los macrófagos y fibroblastos involucrados en los estadios crónicos de la inflamación, con lo que se reduce la inflamación y también la cicatrización. Los glucocorticoides se comentan con mayor detalle en el capítulo 6.

ENFERMEDADES INFLAMATORIAS

Artritis reumatoide

FARME (fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad)

Los FARME son un grupo diverso de fármacos que se utilizan principalmente para el tratamiento de la artritis reumatoide, una enfermedad inflamatoria crónica, progresiva y destructiva que afecta a las articulaciones (fig. 10.6).

Se desconoce el mecanismo de acción de los FARME en general, ya que parecen tener un efecto depresor a largo plazo en la respuesta inflamatoria, además de modular, posiblemente, otros aspectos del sistema inmunitario.

Todos los FARME tienen un inicio de acción lento, y la mejoría clínica no es evidente hasta 4-6 meses después de iniciar su administración. Estos fármacos mejoran los síntomas y reducen la actividad de la enfermedad. Parece que frenan el daño erosivo en las articulaciones.

Los FARME están indicados, en general, para la artritis reumatoide grave, activa y progresiva, cuando los AINE solos no son suficientes. Se utilizan con frecuencia en combinación con un AINE o con glucocorticoides en dosis bajas.

Sales de oro

Ejemplos de sales de oro son los siguientes: aurotiomalato de sodio y auranofina.

Mecanismo de acción: se desconoce el mecanismo de acción de las sales de oro, aunque es posible que sean captadas por los macrófagos mononucleados, inhibiéndolos, o que afecten a la producción de radicales libres.

Vía de administración: el aurotiomalato de sodio se administra mediante inyección intramuscular, y la auranofina, por vía oral.

Efectos adversos: erupción cutánea, proteinuria, ulceraciones, diarrea y depresión de la médula ósea.

Notas terapéuticas: es necesaria la vigilancia atenta del paciente, con recuentos sanguíneos y análisis de orina. El tratamiento debe interrumpirse si aparecen efectos adversos graves.

Penicilamina

Mecanismo de acción: se desconoce el mecanismo de acción de la penicilamina. Forma quelatos con los metales y posee efectos inmunomoduladores, suprimiendo la producción de inmunoglobulinas y sus efectos sobre los inmunocomplejos. La penicilamina también puede disminuir la síntesis de interleucina (IL).

Vía de administración: oral.

Efectos adversos: erupción cutánea, proteinuria, ulceraciones, molestias digestivas, fiebre, pérdida transitoria del gusto y depresión de la médula ósea.

Notas terapéuticas: igual que para las sales de oro.

Antipalúdicos

Ejemplos de antipalúdicos son los siguientes: cloroquina e hidroxicloroquina (v. capítulo 11).

Mecanismo de acción: se desconoce el mecanismo de acción de los antipalúdicos. Interfieren con una amplia variedad de funciones leucocitarias, como la producción de IL-1 por los macrófagos, las respuestas linfoproliferativas y las respuestas citotóxicas de los linfocitos T.

Vía de administración: oral.

Efectos adversos: en las dosis bajas que se recomiendan actualmente como antipalúdicos, la toxicidad es poco frecuente. El efecto adverso principal es la toxicidad en la retina.

Notas terapéuticas: se debe vigilar la visión de las personas que reciben antipalúdicos.

Sulfasalazina

Mecanismo de acción: la sulfasalazina se degrada en el intestino en sus dos moléculas componentes, 5-aminosalicilato (5-ASA) y sulfapiridina. La estructura 5-ASA parece ser un eliminador de radicales libres y es responsable de la mayor parte de los efectos antirreumáticos de este fármaco.

Vía de administración: oral.

Fig. 10.6 Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME).

Clase	Ejemplo
Sales de oro	Aurotiomalato sódico, auranofina
Penicilamina	Penicilamina
Antipalúdicos	Cloroquina, hidroxicloroquina
Sulfasalazina	Sulfasalazina
Inmunodepresores	Fármacos citotóxicos, metotrexato, azatioprina, ciclosporina

Efectos adversos: los efectos secundarios de la sulfasalazina se deben, principalmente, a la sulfapiridina y son frecuentes, pero en pocas ocasiones graves. Son los siguientes: náuseas, vómitos, cefalea y erupción cutánea. En pocas ocasiones se han descrito discrasias sanguíneas y oligospermia.

Notas terapéuticas: vigila los recuentos sanguíneos en las personas que reciben sulfasalazina.

Inmunodepresores

Algunos fármacos con acciones inmunosupresoras son eficaces en la artritis reumatoide, como los siguientes: azatioprina, ciclosporina y corticosteroides, que pueden actuar suprimiendo el componente autoinmune de la artritis reumatoide (v. pág. 154).

APUNTES Y SUGERENCIAS

Los FARME son prescritos por especialistas. Los pacientes que toman estos fármacos deben someterse con regularidad a análisis de sangre para evaluar su función renal y hepática, y para vigilar los recuentos eritrocitarios y leucocitarios.

Inhibidores de las citocinas

Los inhibidores de las citocinas también parecen retrasar la destrucción articular causada por la artritis reumatoide. Normalmente se utilizan para la artritis reumatoide muy activa en pacientes que no responden al menos a dos FARME estándar. Las citocinas proinflamatorias más importantes son el factor de necrosis tumoral (TNF)- α y la IL-1. Su función proinflamatoria en enfermedades como la artritis reumatoide puede reducirse mediante inhibidores de las citocinas.

Anticuerpos monoclonales

Ejemplos de anticuerpos monoclonales son los siguientes: adalimumab, tocilizumab e infliximab.

Mecanismo de acción: los anticuerpos monoclonales se unen al TNF- α , impidiendo su interacción con los receptores de la superficie celular y los fenómenos proinflamatorios consecuentes.

Indicaciones: artritis reumatoide moderada o intensa, cuando la respuesta a los FARME no haya sido la adecuada.

Contraindicaciones: embarazo, lactancia materna, infecciones graves e insuficiencia cardíaca.

Vía de administración: inyección subcutánea.

Efectos adversos: tuberculosis, septicemia, trastornos gastrointestinales, empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, reacciones de hipersensibilidad y trastornos sanguíneos.

Interacciones: evita el uso simultáneo de vacunas vivas.

Notas terapéuticas: vigila las infecciones, suspende el tratamiento si sospechas una tuberculosis activa.

Bloqueante soluble del TNF- α

Un ejemplo es el etanercept.

Mecanismo de acción: contiene el componente de unión al ligando del receptor del TNF humano, por lo tanto,

compite con los receptores del paciente y actúa como una esponja para eliminar la mayoría de las moléculas del TNF- α desde las articulaciones y la sangre.

Indicaciones: artritis reumatoide moderada o grave, cuando la respuesta a los FARME no haya sido la adecuada.

Contraindicaciones: embarazo, lactancia materna, infecciones graves e insuficiencia cardíaca.

Vía de administración: inyección subcutánea.

Efectos adversos: predisposición a infecciones, reagudización de la insuficiencia cardíaca o trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central (SNC), discrasias sanguíneas.

Interacciones: evita el uso simultáneo de vacunas vivas.

Notas terapéuticas: vigila las infecciones.

APUNTES Y SUGERENCIAS

El sufijo «-mab» de adalimumab e infliximab indica que se trata de anticuerpos monoclonales (*monoclonal antibodies*, en inglés). El sufijo «-cept» de etanercept es una pista útil para recordar que es el ReCEPTor soluble del TNF- α .

COMUNICACIÓN

La Sra. Arlington, una secretaria de 50 años, acudió a su médico de cabecera por el empeoramiento de un dolor en las muñecas y los dedos de ambas manos que hacía cada vez más difícil que pudiera escribir a máquina. Se aprecia una tumefacción sensible al tacto en dichas articulaciones. Después de que el estudio radiográfico demostrase la presencia de erosiones y de que los análisis de sangre indicaran la presencia de factor reumatoide IgM positivo, se le diagnosticó artritis reumatoide. Inicialmente, la paciente recibe ácido acetilsalicílico cada día, pero no lo tolera y vuelve 3 semanas más tarde refiriendo dolor gastrointestinal. Cuando se programa un tratamiento alternativo, se tienen en cuenta su hipertensión y una angina leve (factores de riesgo cardiovasculares). El ácido acetilsalicílico se reemplaza por ibuprofeno y la paciente recibe también omeprazol (un inhibidor de la bomba de protones) para proteger el estómago. Si bien estas medidas ayudan a su tratamiento, 3 meses más tarde vuelve a la consulta por el empeoramiento de los síntomas. Se le diagnostica artritis reumatoide progresiva y se reemplaza el ibuprofeno por prednisolona (un glucocorticoide), y se añade el FARME sulfasalazina.

Gota

La gota es una enfermedad en la cual se depositan cristales de ácido úrico (urato monosódico) en los tejidos, en especial en las articulaciones, provocando una respuesta

inflamatoria, que se manifiesta como una artritis aguda muy dolorosa. El ácido úrico cristaliza en los tejidos cuando las concentraciones plasmáticas de urato son altas, debido a su producción excesiva o al descenso de su excreción renal.

Existen dos estrategias de tratamiento para la gota: el tratamiento de un ataque agudo y la profilaxis frente a nuevos ataques (fig. 10.7).

Tratamiento del ataque agudo

Fármacos antiinflamatorios no esteroideos

Cuando comienza un ataque agudo de gota, se utilizan AINE por sus efectos generales antiinflamatorios y analgésicos (v. pág. 151).

El ácido acetilsalicílico y otros salicilatos no se utilizan en la gota, ya que inhiben la excreción del ácido úrico en la orina, aumentando sus concentraciones séricas.

Colchizina

Mecanismo de acción: la colchizina es útil en la artritis gotosa, al inhibir la migración de los leucocitos, por ejemplo, los neutrófilos, hacia la articulación inflamada. Este efecto se consigue gracias a la unión de la colchizina a la tubulina, el monómero proteico de los microtúbulos, lo que provoca su despolimerización. El resultado final es que se inhibe la mayor parte de los movimientos del citoesqueleto y, por lo tanto, la motilidad celular.

La inhibición de la función microtubular implica la inhibición de la formación del huso mitótico, confiriendo a la colchizina un efecto citotóxico sobre las células en división. Este efecto es responsable de los efectos secundarios de la colchizina.

Vía de administración: oral y, rara vez, intravenosa.

Efectos adversos: los efectos secundarios principales de la colchizina son los gastrointestinales, como náuseas, vómitos y diarrea, y se presentan en el 80% de los pacientes. En pocas ocasiones se producen depresión de la médula ósea e insuficiencia renal.

Notas terapéuticas: la colchizina es rápidamente eficaz. Se administra en las primeras 24 h de un ataque, y después durante no más de 7 días. Las náuseas y los vómitos son efectos secundarios frecuentes.

Profilaxis frente a los ataques recurrentes

El tratamiento preventivo de la gota consiste en medidas dietéticas y en cambios en el estilo de vida, además de utilizar fármacos que reducen la concentración plasmática del ácido úrico. Estos fármacos no deben usarse durante un ataque agudo, ya que, en un primer momento, empeorarían los síntomas. Los AINE y la colchizina deben administrarse juntos durante los 3 primeros meses de tratamiento, ya que el inicio del tratamiento profiláctico puede precipitar un ataque agudo.

Fármacos que reducen la síntesis del ácido úrico

El alopurinol y el febuxostat (inhibidores de la xantina oxidasa) son ejemplos de fármacos que reducen la síntesis de ácido úrico.

Mecanismo de acción: el alopurinol inhibe la enzima xantina oxidasa, que convierte las purinas (procedentes de la degradación del ADN) en ácido úrico, reduciendo, con ello, la producción del ácido úrico.

Vía de administración: oral.

Efectos adversos: cefaleas, dispepsia, diarrea, exantema, interacciones farmacológicas y reagudización de la gota en un primer momento. En pocas ocasiones se producen reacciones de hipersensibilidad potencialmente mortales.

Notas terapéuticas: el febuxostat está indicado en la hiperuricemia cuando se producen depósitos de urato (en forma de tofos o artritis).

Fármacos que aumentan la excreción del ácido úrico

Los uricosúricos son fármacos que aumentan la excreción del ácido úrico. Ejemplos de uricosúricos son los siguientes: sulfpirazona y probenecid.

Mecanismo de acción: los uricosúricos compiten con el ácido úrico para ser reabsorbidos en los túbulos proximales, impidiendo, con ello, la reabsorción del ácido úrico y provocando uricosuria.

Vía de administración: oral.

Efectos adversos: molestias digestivas, depósito de cristales de ácido úrico en el riñón, interferencias con la excreción de algunos fármacos y reagudización de la gota en un primer momento.

Notas terapéuticas: los uricosúricos no deben usarse durante un ataque agudo de gota. Debes administrar AINE y colchizina juntos durante los primeros 3 meses de tratamiento, ya que el inicio del tratamiento puede precipitar un ataque agudo.

Trastornos cutáneos

Los problemas cutáneos más frecuentes son eczema, acné, psoriasis, cáncer de piel (que normalmente recibe tratamiento quirúrgico), verrugas víricas y urticaria.

Fig. 10.7 Fármacos utilizados en el tratamiento de la gota.

Tratamiento del ataque agudo	Ejemplo
AINE	Indometazina
Inmunodepresores	Colchizina
Profilaxis frente a crisis recurrentes (reducción de la concentración plasmática de ácido úrico)	
Fármacos que reducen la síntesis del ácido úrico	Alopurinol
Fármacos que aumentan la excreción de ácido úrico (uricosúricos)	Sulfpirazona y probenecid

AINE, fármacos antiinflamatorios no esteroideos.

Eczema (dermatitis)

El eczema es una enfermedad inflamatoria de la piel que se define por la presencia de edema intercelular en la epidermis o espongiosis. Se puede producir debido a varios factores, como los siguientes:

- Irritantes exógenos y alérgenos de contacto
- Infecciones
- Atopia
- Fármacos
- Algunos problemas ambientales, como humedad baja y luz ultravioleta.

Los fármacos utilizados para tratar el eczema y sus objetivos se muestran en la figura 10.8.

Acné

El acné afecta a los folículos pilosebáceos y se produce donde estos son numerosos, por ejemplo, en la cara, la espalda y el pecho. Se caracteriza por la presencia de tapones de queratina en la apertura del conducto sebáceo, lo que se conoce como comedones. Otros signos de empeoramiento del acné son los siguientes: pápulas inflamatorias, pústulas, nódulos, quistes y cicatrices.

La producción del acné se estimula por la presencia de andrógenos, motivo por el cual está relacionado con la pubertad y explica por qué se utiliza a menudo el antiandrogénico ciproterona en mujeres con acné (v. capítulo 6).

Los fármacos utilizados para tratar el acné y sus objetivos se muestran en la figura 10.9.

Psoriasis

La psoriasis es un trastorno genético de la piel que se manifiesta en ciertas situaciones de estrés, infección, daño por la luz ultravioleta o traumatismo. En la psoriasis, el ciclo de renovación de la piel es ocho veces más rápido que el de la piel normal (7 días en lugar de 56 días). La psoriasis se caracteriza por:

- Placas de piel engrosadas
- Escamas superficiales

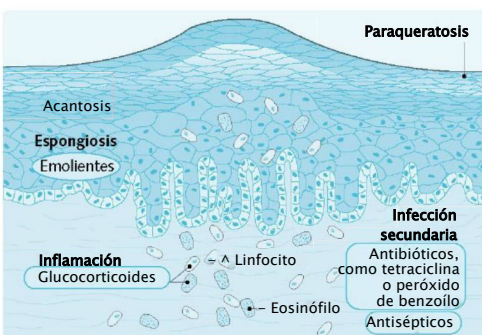


Fig. 10.8 Características del eczema y lugar de acción de los fármacos para su tratamiento. (Reproducido a partir de Page et al., 2006.)

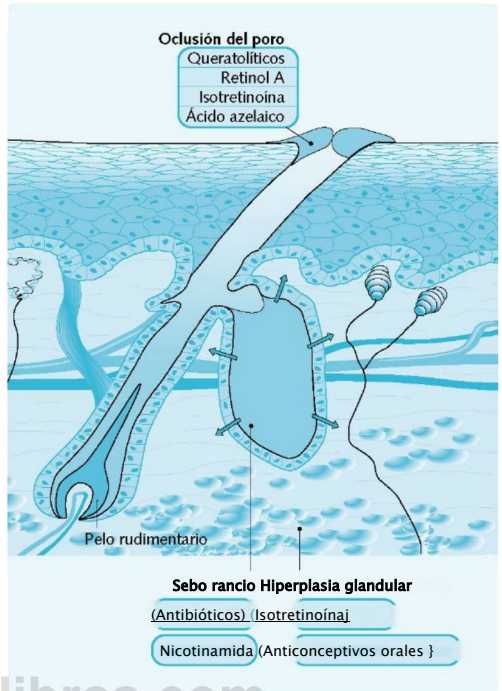


Fig. 10.9 Características del acné y lugar de acción de los fármacos para su tratamiento. (Reproducido a partir de Page et al., 2006.)

- Capilares dilatados en la dermis (que pueden actuar iniciando la psoriasis o aportar la nutrición para la hiperproliferación de la piel)
- Infiltrado de células inflamatorias, especialmente linfocitos y neutrófilos, en la epidermis y la dermis, respectivamente.

Los fármacos utilizados para tratar la psoriasis y sus objetivos se muestran en la figura 10.10.

Tratamiento de los trastornos cutáneos

Corticoesteroides

Ejemplos de corticoesteroides son los siguientes: propionato de clobetasol, betametasona, butirato de clobetasol e hidrocortisona (fig. 10.11).

Mecanismo de acción: los corticoesteroides suprimen los componentes de la reacción inflamatoria (v. capítulo 6 y fig. 10.8).

Via de administración: tópica, oral, intradérmica o intravenosa en la enfermedad grave.

Indicaciones: los corticoesteroides se utilizan para el alivio de los síntomas debidos a afecciones inflamatorias de la piel que no se deban a una infección, por ejemplo, los del eczema.

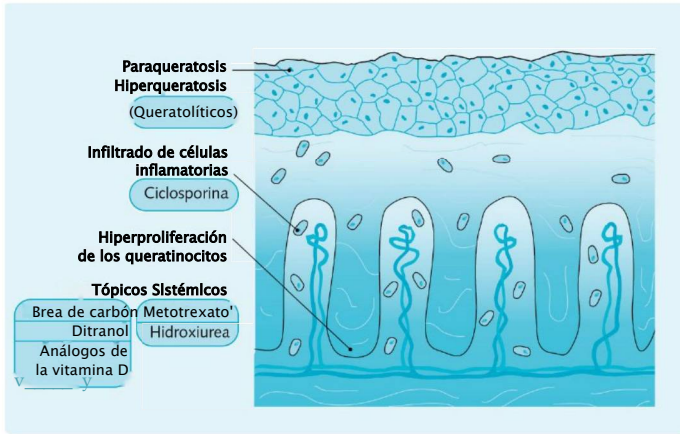


Fig. 10.10 Características de la psoriasis y lugar de acción de los fármacos para su tratamiento. (Reproducido a partir de Page et al., 2006.)

Fig. 10.11 Potencia de algunos esteroides tópicos (clasificación y nomenclatura en el Reino Unido).

Grupo	Nombre genérico
I (muy potentes)	Propionato de clobetasol
II (potentes)	Valerato de betametasona al 0,1 % Dipropionato de beclometasona 17-butilato de hidrocortisona
III (potencia moderada)	Butirato de clobetasol
IV (poco potentes)	Hidrocortisona al 1 % Hidrocortisona al 2 %

Adaptado de Graham-Brown et al., Mosby's Color Atlas and Text of Dermatology, Istedn. 1998.

Contraindicaciones: rosácea, infecciones cutáneas no tratadas.

Efectos adversos: son más probables con el tratamiento prolongado o con dosis altas. Los efectos adversos locales consisten en diseminación o empeoramiento de una infección, adelgazamiento de la piel, alteraciones de la cicatrización de las heridas y estrías atróficas irreversibles. Los sistémicos consisten en inmunodepresión, úlcera péptica, osteoporosis, hipertensión y cataratas.

Notas terapéuticas: la retirada de los corticosteroides después de su uso en dosis altas o prolongado debe ser gradual (v. capítulo 6).

Ditranol

El ditranol es el fármaco tópico más potente para el tratamiento de la psoriasis.

Mecanismo de acción: el ditranol modifica la queratinización, pero se desconoce su mecanismo de acción (v. fig. 10.10).

Vía de administración: tópica.

Contraindicaciones: el ditranol no debe administrarse a personas con hipersensibilidad o psoriasis aguda y pustulosa.

Efectos adversos: irritación cutánea local, tinción de la piel y el cabello.

Análogos de la vitamina D

El calcipotriol y el tacalcitol son derivados análogos de la vitamina D.

Los análogos de la vitamina D son queratolíticos, aunque también se usan en la deficiencia de vitamina D relacionada con la enfermedad gastrointestinal o biliar, y con la insuficiencia renal (v. capítulo 8).

Mecanismo de acción: se desconoce el mecanismo de acción exacto, pero se han observado varios efectos de los análogos de la vitamina D, como los siguientes: inhibición de la proliferación de la epidermis e inducción de la diferenciación terminal de los queratinocitos (v. fig. 10.10).

Las propiedades antiinflamatorias de los análogos de la vitamina D son las siguientes:

- inhibición de la proliferación de los linfocitos T y de la liberación de citocinas
- descenso de la capacidad de los monocitos para estimular la proliferación de los linfocitos T y para estimular la liberación de linfocinas de los linfocitos T
- inhibición de la acumulación de neutrófilos en la piel psoriásica.

Vía de administración: tópica.

Indicaciones: psoriasis.

Contraindicaciones: los análogos de la vitamina D no deben administrarse a personas con trastornos del metabolismo del calcio. No deben usarse en la cara, ya que pueden producir irritación.

Efectos adversos: los efectos secundarios de los análogos de la vitamina D son los siguientes: irritación local y dermatitis. En dosis altas, pueden afectar a la homeostasia del calcio.

Preparados de alquitrán

Labreade carbón, que contiene aproximadamente 10.000 componentes, es un queratolítico más potente que el ácido salicílico. También tiene propiedades antiinflamatorias y antipruriginosas.

Mecanismo de acción: la brea de carbón modifica la queratinización, pero se desconoce su mecanismo de acción (v. fig. 10.10).

Vía de administración: tópica.

Indicaciones: psoriasis y, en ocasiones, eczema.

Contraindicaciones: la brea de carbón no debe administrarse a personas con psoriasis aguda o pustulosa, o en presencia de una infección. Tampoco debe usarse en la cara o en la piel con heridas o úlceras o inflamada.

Efectos adversos: irritación de la piel y acné de tipo eruptivo, fotosensibilidad, tinción de la piel y el pelo.

Salicilatos

El ácido salicílico es queratolítico en concentraciones del 3-6%.

Mecanismo de acción: el ácido salicílico provoca la descamación, al solubilizar las proteínas de la superficie celular que mantienen la integridad de la capa córnea.

Vía de administración: tópica.

Indicaciones: hiperqueratosis, eczema, psoriasis (en combinación con preparados de brea de carbón o ditanol), acné, y erradicación de verrugas y callosidades.

Contraindicaciones: sensibilidad al fármaco o piel con heridas o úlceras, o inflamación. No deben administrarse concentraciones altas, como las necesarias para tratar las verrugas, a personas con diabetes mellitus o vasculopatía periférica, ya que puede provocar ulceraciones.

Efectos adversos: los efectos secundarios del ácido salicílico son los siguientes: shock anafiláctico en personas sensibles al fármaco, irritación cutánea y piel excesivamente seca, y efectos sistémicos si se utiliza a largo plazo.

Emolientes

Los emolientes se utilizan para calmar e hidratar la piel. Un preparado sencillo es la crema acuosa, que a menudo es tan eficaz como los fármacos más complejos.

La mayoría de las cremas son emolientes finos, mientras que una mezcla a partes iguales de vaselina blanca y parafina líquida es un emoliente espeso. Los preparados con alcanfor, mentol y fenol tienen efectos antipruriginosos, mientras que los emolientes con cinc y titanio tienen efectos astringentes suaves (contrayentes).

Mecanismo de acción: los emolientes hidratan la piel y reducen la pérdida transepidérmica de agua.

Vía de administración: tópica. Se pueden añadir muchos emolientes al agua del baño.

Indicaciones: los emolientes se utilizan para el tratamiento a largo plazo de los trastornos con descamación seca.

Contraindicaciones: ninguna.

Efectos adversos: algunos ingredientes, como la lanolina o los antibacterianos, pueden inducir una reacción alérgica.

Notas terapéuticas: el uso de emolientes reduce la necesidad de utilizar esteroides tópicos, limitando, por lo tanto, los posibles efectos secundarios.

Otros fármacos utilizados en las enfermedades cutáneas

Muchos otros fármacos se utilizan para el tratamiento de las enfermedades cutáneas. Algunos de los más utilizados se resumen en la figura 10.12.

Fármacos de uso dermatológico

Los fármacos que se aplican sobre la piel se administran utilizando diversos vehículos, como pomadas, cremas, pastas, polvos, aerosoles, geles, lociones y tinturas. Los factores que afectan a la elección del vehículo son los siguientes:

- La solubilidad del fármaco activo
- La capacidad del fármaco de penetrar en la piel
- La estabilidad del complejo fármaco-vehículo
- La capacidad del vehículo de retrasar la evaporación, siendo mayor en las pomadas y menor en las tinturas.

Fig. 10.12 Otros fármacos utilizados en enfermedades cutáneas y sus indicaciones y mecanismos de acción.

Fármaco	Indicación	Mecanismo de acción
Peróxido de benzoílo	Acné vulgar	Antibacteriano/queratolítico
Retinoides (derivados de la vitamina A)	Psoriasis/acné	Queratolítico/inhibidor celular
Psoralenos	Psoriasis	Mutación del ADN/citotóxico
Metotrexato	Psoriasis	Citotóxico
Ciclosporina	Psoriasis	Inmunodepresor
Antibacterianos, antivíricos y antimicrobianos	Infecciones cutáneas/verrugas	Antimicrobiano
Antiparasitarios	Infestaciones de piel y pelo	Toxinas contra parásitos

Tomado de Graham-Brown et al., *Mosby's Color Atlas and Text of Dermatology*, 1st edn. 1998. Con autorización de Mosby.

TRASTORNOS ALÉRGICOS Y SU TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Las reacciones alérgicas se producen cuando el sistema inmunitario reacciona con una respuesta inadecuada a una sustancia extraña normalmente inocua.

Los trastornos alérgicos más frecuentes se deben a reacciones de hipersensibilidad inmediatas de tipo I mediadas por IgE, que se producen en una persona previamente sensibilizada que es reexpuesta al antígeno sensibilizante. Las reacciones de hipersensibilidad inmediatas de tipo I también se conocen como trastornos atópicos.

Los pacientes con enfermedades atópicas tienen una predisposición hereditaria a desarrollar anticuerpos IgE a los alérgenos que normalmente son inocuos y no son antigénicos. Esos anticuerpos IgE específicos se unen a los receptores IgE de alta afinidad (FcεRI) en la superficie de los mastocitos tisulares y de los basófilos sanguíneos. La formación de enlaces cruzados entre estas IgE unidas a la superficie celular, y determinados antígenos (alérgenos), en caso de una exposición posterior, induce la desgranulación y liberación de mediadores como histamina, leucotrienos y prostaglandinas (fig. 10.13).

La liberación de agentes vasoactivos y mediadores de la inflamación produce muchos efectos locales y sistémicos,

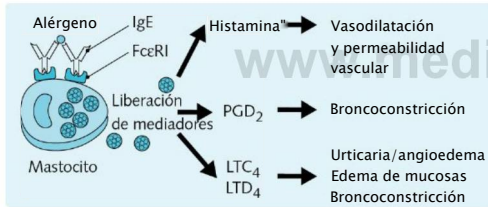


Fig. 10.13 Mecanismo de la reacción de hipersensibilidad tipo I (alérgica). (FcεRI, receptor de IgE de la superficie celular; LT, leucotrieno; PG, prostaglandina.) (Reproducido a partir de Page et al., 2006.)

con vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular, contracción del músculo liso, edema, hipersecreción glandular e infiltración celular inflamatoria.

Dependiendo del lugar en que se produzca esta reacción y la liberación de los mediadores, se producirán distintos tipos de trastornos (fig. 10.14).

Tratamiento farmacológico de los trastornos alérgicos

El tratamiento más eficaz de las reacciones de hipersensibilidad es evitar el antígeno o entorno desencadenante. Cuando esto no es posible, se puede usar un tratamiento farmacológico (fig. 10.15).

COMUNICACIÓN

Adam, un niño de 6 años, es llevado con rapidez al servicio de urgencias con una presión arterial de 65/30 mmHg. Tiene una dificultad respiratoria clara con disnea y vómitos. También se aprecian labios inflamados y ampollas alrededor de la boca. Su padre informa al médico de que ha estado bien hasta que ha empezado a comer su almuerzo, unos sándwiches de mantequilla de cacahuete. Bruscamente, ha empezado a sentirse muy mal. Los médicos actúan con rapidez y le diagnostican un shock anafiláctico. Adam recibe oxígeno y 250 µg de epinefrina por vía intramuscular. Después, le administran clorfenamina (antiestamínicos H₁) e hidrocortisona para prevenir la recaída. Se informa al niño y a su padre de la reacción alérgica, y se enseña a Adam que debe llevar consigo jeringas precargadas con epinefrina. También se le entrega un brazalete de alerta médica.

Fig. 10.14 Hipersensibilidad de tipo I y trastornos alérgicos.

Trastorno	Lugar de la reacción	Respuesta	Alérgenos más frecuentes
Anafilaxia	Circulación	Edema, colapso circulatorio, muerte	Venenos Fármacos
Rinitis alérgica/febre del heno	Vías nasales Conjuntiva	Irritación, edema, hipersecreción mucosa	Polen Polvo
Asma	Bronquiolos	Broncoconstricción, secreción mucosa, inflamación de las vías respiratorias	Polen Polvo
Alergia alimentaria	TD	Vómitos, diarrea y urticaria (habones)	Marisco Leche, etc.
Eritema y urticaria	Piel	Vasodilatación y edema	Veneno de insectos

TD, tubo digestivo.

Fig. 10.15 Tratamiento farmacológico de los trastornos alérgicos.

Trastorno	Fármaco utilizado	Mecanismo de acción
Anafilaxia	Epinefrina Antihistamínicos Glucocorticoides	Vasoconstricción (α_2) Broncodilatación (β_2) Antagonismo del mediador proinflamatorio Antiinflamatorio
Rinitis alérgica/febre del heno	Antihistamínicos Estabilizadores de los mastocitos Glucocorticoides Vasoconstrictores simpaticomiméticos	Antagonismo del mediador proinflamatorio Inhibición de la desgranulación del mastocito Antiinflamatorio Descongestión de la mucosa nasal
Asma	Véase página 48	Véase página 48
Alergias alimentarias	Antihistamínicos	Antagonismo del mediador proinflamatorio
Eritema y urticaria	Antihistamínicos	Antagonismo del mediador proinflamatorio

Histamina y antihistamínicos

La histamina es una amina básica que se almacena en los mastocitos y en los basófilos circulantes. También se encuentra en el estómago y en el SNC. Los efectos de la histamina están mediados por tres tipos diferentes de receptores que se encuentran en las células diana (fig. 10.16).

Al igual que los principales mediadores químicos liberados durante una reacción alérgica, la histamina produce varios efectos, principalmente mediante la acción en los receptores H_1 . Por lo tanto, los antagonistas H_1 (antihistamínicos) pueden ser beneficiosos en el tratamiento de los trastornos alérgicos.

Antagonistas de los receptores H_1 : antihistamínicos

Hay dos tipos de antagonistas de los receptores H_1 :

- De tipo «antiguo», sedantes, por ejemplo, clorfenamina y prometazina.
- De tipo «moderno», no sedantes, por ejemplo, cetirizina y loratadina.

Mecanismo de acción: acción antagonista sobre los receptores H_1 de histamina (v. fig. 10.16). En la periferia, su

acción puede inhibir las reacciones alérgicas en las que la histamina es el principal mediador implicado.

Los antihistamínicos de tipo antiguo pueden atravesar la barrera hematoencefálica, donde sus acciones tanto específicas como inespecíficas en el SNC producen sedación y efectos antieméticos.

Indicaciones: el uso principal de los antagonistas de los receptores H_1 es en el tratamiento de la rinitis alérgica estacional (fiebre del heno). También se usan para el tratamiento y prevención de las reacciones alérgicas cutáneas, como erupción cutánea urticariante, prurito y picaduras de insecto, y en el tratamiento de urgencia del shock anafiláctico.

Los antihistamínicos antiguos también se pueden usar como hipnóticos leves (v. capítulo 5) y para suprimir las náuseas en la cinetosis, debido, precisamente, a sus acciones sobre el SNC.

Via de administración: oral, tópica y transnasal. La clorfenamina por vía intravenosa se puede usar en la anafilaxia.

Efectos adversos: los antihistamínicos antiguos producen sedación o cansancio bastante pronunciados, además de efectos anticolinérgicos, como sequedad de boca. Los fármacos más modernos no tienen este efecto.

Fig. 10.16 Efectos sobre los receptores de histamina.

Receptor de histamina	Efecto
H_1	Responsable de la mayoría de las acciones de la histamina en las reacciones de hipersensibilidad tipo I: - dilatación capilar y venosa (que produce eritema o hipotensión sistémica) - aumento de la permeabilidad vascular (que produce urticaria o edema) - contracción del músculo liso (que produce contracción bronquial y gastrointestinal)
H_2	Regulación de la secreción de ácido gástrico: - los receptores H_2 responden a la histamina secretada desde las células de tipo enterocromafín adyacentes a la célula parietal (v. capítulo 10)
H_3	Participan en la neurotransmisión: - se desconoce su función en la fisiopatología (¿inhibición presináptica de la liberación del neurotransmisor en el SNC y en el sistema nervioso autónomo? ¿Participación en la percepción del prurito y el dolor?)

En raras ocasiones, algunas arritmias peligrosas se han asociado a algunos antihistamínicos (p. ej., terfenadina), especialmente cuando se usan en concentraciones plasmáticas altas o cuando se combinan con antimicóticos imidazoles o antibióticos macrólidos (v. capítulo 11). Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad, especialmente frente a los antagonistas del receptor H_1 aplicados por vía tópica.

Los estabilizadores de los mastocitos, los glucocorticoides antiinflamatorios y los descongestivos simpaticomiméticos se utilizan en alergias (v. capítulo 3).

INMUNODEPRESORES

APUNTES Y SUGERENCIAS

Los fármacos inmunodepresores son tóxicos y provocan frecuentes efectos adversos, graves y, con frecuencia, limitantes de la dosis.

La inhibición farmacológica del sistema inmunitario se utiliza en las tres áreas clínicas principales siguientes:

- Para inhibir las respuestas autoinmunes inadecuadas (p. ej., lupus eritematoso sistémico o artritis reumatoide), cuando el sistema inmunitario del huésped está «atacando» a sus propios tejidos
- Para inhibir las respuestas de rechazo inmunitario del huésped ante injertos o trasplantes de órganos de donantes
- Para inhibir las respuestas inmunitarias del donante frente a los antígenos del huésped (prevención de la enfermedad injerto contra huésped [EIH] después del trasplante de médula ósea).

Los fármacos más importantes utilizados para la inmunodepresión son los siguientes:

- Inhibidores de la calcineurina
- Antiproliferativos
- Glucocorticoides (v. capítulo 6).

El trasplante de órganos sólidos necesita la inmunodepresión para prevenir el rechazo de órganos. Normalmente, el tratamiento de mantenimiento consiste en un corticoesteroide combinado con un inhibidor de la calcineurina (ciclosporina) o un fármaco antiproliferativo (azatioprina o micofenolato mofetilo), o con ambos.

COMUNICACIÓN

El Sr. Isaac, de 40 años de edad, tiene diabetes y ha desarrollado una insuficiencia renal terminal debido a una nefropatía diabética. Puede recibir un trasplante renal. La operación es un éxito y el paciente comienza a recibir inmunodepresión con ciclosporina, micofenolato mofetilo y prednisona para prevenir el rechazo.

Cuando es dado de alta, también recibe cotrimoxazol (una mezcla de los antibacterianos sulfametoxazol y trimetoprim) y nistatina (antimicótico) como tratamiento profiláctico. Sin embargo, 2 meses más tarde tiene una infección. Se identifica un citomegalovirus (CMV) como la causa de sus síntomas, utilizando la radiografía de tórax y la detección del ADN del CMV mediante una prueba de reacción en cadena de polimerasa.

El Sr. Isaac recibe dos tipos de tratamiento:

- Reducción de la inmunodepresión (se suspende el tratamiento con micofenolato mofetilo). Es fundamental para permitir una mejor respuesta inmunitaria para eliminar el CMV. Durante este período, es importante mantener una estrecha vigilancia del injerto.
- Tratamiento antivírico específico (ganciclovir).

El Sr. Isaac responde a este tratamiento y sus síntomas se resuelven después de 6 días.

Inhibidores de la calcineurina

El fármaco principal de esta clase es la ciclosporina.

Mecanismo de acción: la ciclosporina es un péptido cíclico derivado de hongos que posee una actividad inmunosupresora potente. Presenta un efecto inhibitor selectivo sobre los linfocitos T, al inhibir la vía de transducción de la señal mediada por el receptor de linfocitos T (TCR). Parece ejercer sus acciones después de entrar en los linfocitos T e impedir la transcripción de genes específicos (fig. 10.17).

Después de entrar en los linfocitos T, la ciclosporina se une específicamente a su proteína de unión citoplásmica, la ciclofilina. Este complejo ciclosporina-ciclofilina se une, a continuación, a una serina/treonina fosfatasa llamada calcineurina, e inhibe su actividad fosfatasa. La calcineurina se activa normalmente cuando los iones de calcio intracelulares aumentan después de la unión del receptor de los linfocitos T al complejo principal de histocompatibilidad adecuado: complejo del antígeno. Cuando la calcineurina está activa, desfosforila el componente citoplásmico del factor nuclear de los linfocitos T activados (NF-ATc) a una forma que migra hacia el núcleo e induce la transcripción de genes como el de la IL-2, que participan en la activación del linfocito T.

La inhibición de la calcineurina por el complejo ciclosporina-ciclofilina, por lo tanto, impide la translocación nuclear de NF-ATc y la transcripción de ciertos genes esenciales para la activación de los linfocitos T. En consecuencia, se inhibe la producción de IL-2 por los linfocitos T colaboradores, la maduración de los linfocitos T citotóxicos y la producción de algunas otras linfocinas, como el interferón- γ .

La acción global de la ciclosporina consiste en inhibir reversiblemente las respuestas de la inmunidad adaptativa, tanto las mediadas por células como las específicas de los anticuerpos.

Indicaciones: la ciclosporina se utiliza para la prevención del rechazo del injerto y el trasplante, y para la prevención de la EIH.

Vía de administración: oral e intravenosa.

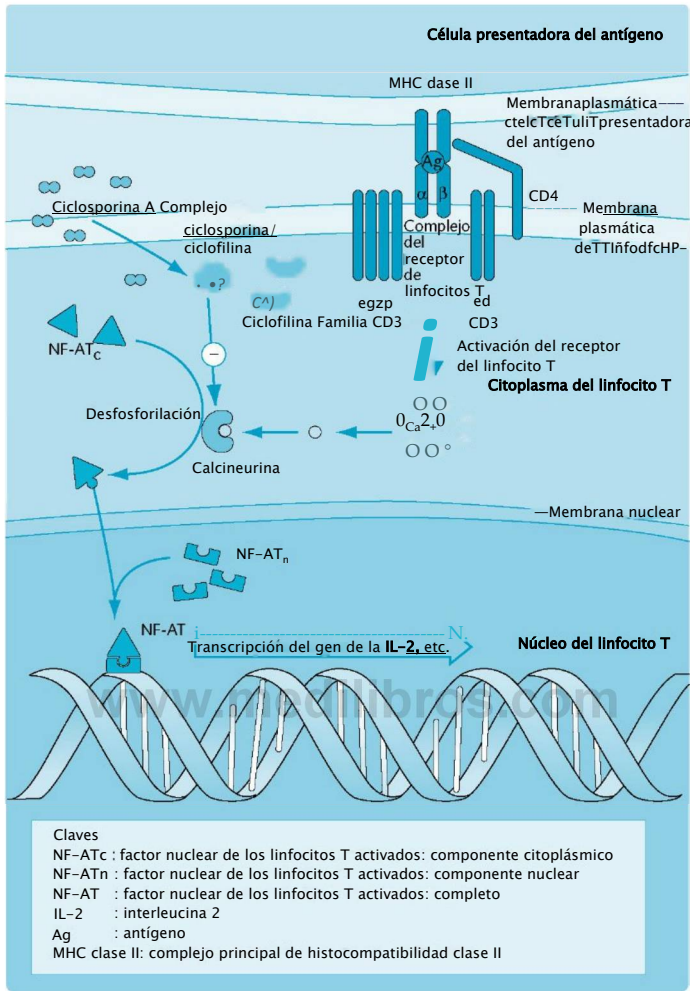


Fig. 10.17 Ciclosporina y supresión de los linfocitos T.

Efectos adversos: a diferencia de la mayoría de los inmunosupresores, la ciclosporina no causa mielosupresión. Es muy nefrotóxica en el túbulo proximal renal, y casi siempre produce daños en el riñón, un efecto que puede ser reversible o permanente. La hipertensión afecta al 50% de los pacientes.

Los efectos secundarios menos graves son los siguientes: hepatotoxicidad leve, anorexia, letargo, molestias digestivas, hirsutismo e hipertrofia de las encías.

Notas terapéuticas: la ciclosporina se utiliza, a menudo, formando parte del régimen triple postrasplante, con corticosteroides orales y azatioprina.

Antiprol iterativos

Azatioprina

Mecanismo de acción: la azatioprina es un profármaco que se convierte en el componente activo 6-mercaptopurina en el hígado. La mercaptopurina es un nucleótido purina fraudulento que altera la síntesis de ADN y posee una acción citotóxica en las células en división.

Indicaciones: la azatioprina se utiliza para la prevención del rechazo de injertos y trasplantes, y para afecciones autoinmunes cuando los corticosteroides solos son insuficientes.

Vía de administración: oral e intravenosa.

Efectos adversos: los efectos secundarios de la azatioprina son los siguientes: supresión de la médula ósea, que puede provocar leucopenia, trombocitopenia y, en ocasiones, anemia. Esta última es, a menudo, un efecto secundario limitante de la dosis.

Puede aumentar la susceptibilidad a las infecciones (a menudo, por patógenos oportunistas) y a ciertos cánceres (linfomas). Los efectos secundarios más frecuentes son los siguientes: problemas digestivos, náuseas, vómitos y diarrea. La alopecia puede ser parcial o completa, pero normalmente es reversible.

La interacción farmacológica con el alopurinol obliga a reducir la dosis de azatioprina.

Notas terapéuticas: la azatioprina se utiliza como parte del régimen triple postrasplante, junto con corticoesteroides orales.

Micofenolato mofetilo

Mecanismo de acción: el micofenolato mofetilo se hidroliza con rapidez a ácido micofenólico, que es el metabolito activo. El ácido micofenólico es un inhibidor potente, no competitivo y reversible de la inosina monofosfato deshidrogenasa (IMPDH) y, por lo tanto, inhibe la ruta crítica de

proliferación de los linfocitos T y B. Es selectivo, ya que las demás células no dependen exclusivamente de esta enzima y, por lo tanto, pueden mantener su proliferación rápida.

Indicaciones: profilaxis del rechazo agudo del trasplante renal, cardíaco o hepático (en combinación con ciclosporina y corticoesteroides).

Contraindicaciones: embarazo e hipersensibilidad al fármaco.

Vía de administración: oral e intravenosa.

Efectos adversos: los efectos secundarios de micofenolato mofetilo son los siguientes: supresión de la médula ósea, que puede provocar leucopenia, trombocitopenia y, en ocasiones, anemia. Puede aumentar la susceptibilidad a las infecciones (a menudo, por patógenos oportunistas) y a ciertos cánceres (linfomas). Los efectos secundarios más frecuentes son los siguientes: problemas digestivos, náuseas, vómitos y diarrea. La alopecia puede ser parcial o completa, pero normalmente es reversible.

Glucocorticoides

El uso de glucocorticoides como inmunodepresores se basa en su acción antiinflamatoria y sus efectos en el sistema inmunitario (v. capítulo 6).

www.medilibros.com

Enfermedades infecciosas (11)

Objetivos

Deberías ser capaz de:

- Tener un conocimiento básico de las infecciones bacterianas, víricas, fúngicas y parasitarias
- Conocer cómo actúan los fármacos para defendernos frente a estas infecciones
 - Conocer las indicaciones, contraindicaciones y acontecimientos adversos asociados a estos fármacos.

FÁRMACOS ANTIBACTERIANOS

Conceptos de quimioterapia antibacteriana

Las bacterias son microorganismos procarióticos. Algunas bacterias son patógenas para el hombre y son responsables de varias enfermedades clínicamente importantes.

El principal tratamiento de las infecciones se basa en los antibióticos. Estos fármacos antibacterianos pueden ser:

- bacteriostáticos (es decir, inhiben el crecimiento de las bacterias, pero no las matan), o
- bactericidas (es decir, matan las bacterias).

Obsérvese que la distinción no está bien delimitada, ya que la capacidad de un antibacteriano de inhibir o matar una bacteria depende en parte de su concentración. Además, la distinción solo tiene importancia clínica en contadas ocasiones, como en los pacientes inmunodeprimidos, en los que se necesitan fármacos bactericidas, porque su sistema inmunitario no es capaz de eliminar finalmente las bacterias.

Clasificación de los antibióticos

Hay tres formas principales de clasificar los antibióticos:

- Si son bactericidas o bacteriostáticos
- Por su lugar de acción (figs. 11.1 y 11.2)
- Por su estructura química.

En este capítulo, los antibióticos se han descrito en función de su lugar de acción.

Resistencia a antibióticos

Cuando un antibiótico es ineficaz frente a una bacteria, se dice que esa bacteria es resistente. La resistencia a antibióticos puede ser adquirida o intrínseca.

Resistencia intrínseca

La resistencia intrínseca es una característica propia de una especie bacteriana en particular. Por ejemplo, *Pseudomonas aeruginosa* siempre ha sido resistente al tratamiento con

varios antibióticos, como bencilpenicilina, vancomizina y ácido fusídico.

Resistencia adquirida

La resistencia adquirida se produce cuando una bacteria que era sensible a un antibiótico se torna resistente. Los mecanismos bioquímicos responsables de la resistencia a un antibiótico son los siguientes:

- Producción de enzimas que inactivan el fármaco
- Alteración del lugar de unión al fármaco
- Reducción de la captación y acumulación del fármaco
- Desarrollo de vías metabólicas alteradas.

El estímulo principal para el desarrollo de la resistencia adquirida es el abuso de antibióticos. El uso de los antibióticos ejerce una presión selectiva en las bacterias que las empuja a «adquirir» la resistencia para sobrevivir. La resistencia adquirida a los antibióticos puede desarrollarse en las poblaciones bacterianas de muchas formas, si bien todas ellas implican la participación de genes que codifican el mecanismo de resistencia situado en el cromosoma bacteriano o en plásmidos. La «adquisición» de resistencias por una bacteria puede ser un proceso *de novo* mediante una mutación espontánea o mediante la transferencia desde otra bacteria.

El desarrollo de la resistencia clínica a antibióticos es un problema muy importante que impone grandes limitaciones al tratamiento médico de muchas infecciones bacterianas. El *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina (SARM) y algunas cepas de *Mycobacterium tuberculosis* son ejemplos de bacterias resistentes a múltiples fármacos.

Prescripción de antibióticos

Como la mayoría de los fármacos, muchos antibióticos tienen efectos secundarios. Cuando se prescriben antibióticos, hay muchos aspectos que determinan qué antibiótico se debe usar, por qué vía, durante cuántos días, etc. A la hora de tratar una infección, se deben considerar los siguientes aspectos:

- Identificar el microorganismo responsable o probablemente responsable de los síntomas
- Evaluar la gravedad de la enfermedad
- Tratamiento antibiótico previo
- Respuesta adversa o alérgica previa a los antibióticos

Fig. 11.1 Lugares de acción de los fármacos citotóxicos que actúan en la división celular.

Lugar de acción	Diferencias aprovechables	Fármaco antibacteriano
Pared celular de peptidoglucanos	Las paredes celulares de peptidoglucanos son una característica exclusiva de las células procariotas que no comparten las células eucariotas (como la de los mamíferos). Por lo tanto, los fármacos que actúan aquí son muy selectivos	Penicilinas Cefalosporinas Glucopéptidos
Membrana citoplásmica	Las bacterias poseen una membrana plasmática dentro de la pared que consta de una bicapa fosfolipídica, como las células eucariotas. No obstante, la membrana plasmática de las bacterias no contiene esteróles, con lo que se puede aprovechar su comportamiento químico diferente	Polimixinas
Síntesis de proteínas	Las diferencias en el ribosoma bacteriano (subunidades 50S + 30S) respecto al de los mamíferos (subunidades 60S + 40S) son suficientes para que los componentes del ribosoma bacteriano sean buenas dianas farmacológicas	Aminoglucósidos Tetraciclinas Cloranfenicol Macrólidos Ácido fusídico
Ácidos nucleicos	El genoma bacteriano se encuentra en forma de una única cadena circular de ADN más plásmidos auxiliares que no están encerrados en la cubierta nuclear, al contrario que la organización eucariota en cromosomas dentro del núcleo. Los fármacos pueden interferir directa o indirectamente con el metabolismo, la replicación y la transcripción del ADN y el ARN microbianos	Antifolatos Quinolonas Rifampizina

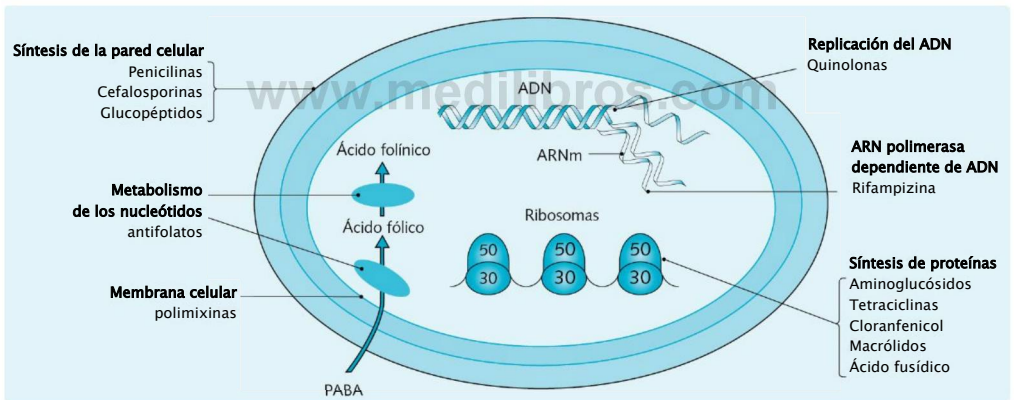


Fig. 11.2 Lugares de acción de diferentes tipos de antibióticos. (PABA, ácido paraaminobenzoico.)

- Otros medicamentos que reciba el paciente y sus posibles interacciones
- Consideraciones médicas del caso.

APUNTES Y SUGERENCIAS

Intenta obtener siempre una muestra para cultivo antes de iniciar la administración de antibióticos, a menos que el retraso de los antibióticos ponga en peligro la vida del paciente.

COMUNICACIÓN

El Sr. Mars acude al hospital para actualizar su marcapasos. La cirugía discurre sin incidentes y es totalmente satisfactoria. En la revisión posterior, se observa una herida exudativa y la piel que rodea la incisión está roja, tumefacta y sensible al tacto. Se obtiene un frotis del pus y se envía a microbiología para cultivo, iniciándose la administración intravenosa de flucloxacilina y cefuroxima. Los días siguientes

se detecta una temperatura de 37,8 °C y el paciente refiere malestar general y letargo. La herida sigue supurando y su aspecto no mejora. Se sospecha un SARM y se inicia la administración de vancomizina por vía intravenosa.

Fármacos antibacterianos que inhiben la síntesis de la pared celular

Penicilinas

Ejemplos de penicilinas son los siguientes: bencilpenicilina, fenoximetilpenicilina, flucloxacilina, amoxicilina y ampicilina.

Mecanismo de acción: las penicilinas son bactericidas. Estructuralmente, poseen un anillo tiazolidínico conectado a un anillo β-lactámico cuya cadena lateral determina las propiedades farmacológicas exclusivas de las diversas penicilinas.

Las penicilinas se unen a las proteínas de unión existentes en los microorganismos sensibles. Esta interacción inhibe la formación de enlaces cruzados peptídicos dentro de la pared celular microbiana y provoca la activación indirecta de enzimas autolíticas. El resultado combinado es la lisis (v. fig. 11.2).

Espectro de actividad: las penicilinas muestran una diversidad considerable en su espectro de actividad (fig. 11.3).

La bencilpenicilina es activa frente a cocos grampositivos y gramnegativos y frente a muchos microorganismos anaerobios. En la actualidad, muchos estafilococos son resistentes a la bencilpenicilina. La flucloxacilina se utiliza frente a los estafilococos resistentes a penicilina, ya que no se inactiva por sus p-lactamasas. La fenoximetilpenicilina

es parecida a la bencilpenicilina, pero menos activa. La amoxicilina y la ampicilina son penicilinas de amplio espectro.

Vía de administración: la bencilpenicilina debe administrarse por vía parenteral, ya que se inactiva cuando se administra por vía oral. La fenoximetilpenicilina, flucloxacilina, amoxicilina y ampicilina son activas cuando se administran por vía oral. Consulta el *British National Formulary (BNF)* para las vías parenterales.

Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida a penicilinas o cefalosporinas.

Efectos adversos: en general, se trata de antibióticos muy específicos y seguros. Las reacciones de hipersensibilidad son el efecto adverso más importante, y consisten en erupción cutánea (frecuente) y anafilaxia (poco frecuente). La neurotoxicidad se presenta cuando las concentraciones en el líquido cefalorraquídeo (LCR) son excesivamente altas. La diarrea es frecuente, debido a la alteración que sufre la flora normal del colon.

Notas terapéuticas: la resistencia a las penicilinas se debe, a menudo, a la producción de p-lactamasas por algunos microorganismos, que hidrolizan el anillo p-lactámico. Este gen de resistencia está situado en un plásmido y es transferible. La flucloxacilina es resistente a las p-lactamasas.

Cefalosporinas

Las cefalosporinas componen un grupo extenso de fármacos, con tres subgrupos principales:

- De primera generación, por ejemplo, cefadroxilo (oral) y cefradina (parenteral).
- De segunda generación, por ejemplo, cefuroxima (oral) y cefamandol (parenteral).
- De tercera generación, por ejemplo, cefixima (oral) y cefotaxima (parenteral).

Fig. 11.3 Fármacos de elección y alternativas frente a algunas bacterias patógenas comunes.

Bacterias	Fármaco(s) de elección	Alternativas	Comentarios
Género <i>Streptococcus</i>	Penicilina	Cefalosporinas de primera generación Eritromizina Clindamizina Vancomizina	Algunas cepas son resistentes a penicilina, en especial algunas de <i>S. Pneumoniae</i> La eritromizina solo se usa en infecciones leves La vancomizina solo se usa en infecciones graves
Género <i>Enterococcus</i>	Penicilina o ampicilina más gentamicina	Vancomizina más gentamicina	Hay algunas cepas en las que la estreptomizina tiene acción sinérgica, pero no la gentamicina Algunas cepas son resistentes a la sinergia con los aminoglucósidos
Género <i>Staphylococcus</i>	Penicilinas antiestafilocócicas, como flucloxacilina	Cefalosporinas de primera generación Vancomizina	Se necesita vancomizina en caso de cepas resistentes a meticilina La rifampizina se utiliza en ocasiones para erradicar el estafilococo en los portadores nasales
<i>Neisseria meningitidis</i>	Penicilina	Cloranfenicol Cefalosporinas de tercera generación	Algunas cepas aisladas son resistentes a la penicilina

(Continúa)

Fig. 11.3 Fármacos de elección y alternativas frente a algunas bacterias patógenas comunes, (cont.)

Bacterias	Fármaco(s) de elección	Alternativas	Comentarios
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Cefixima	Ciprofloxacino Cefalosporinas de tercera generación	Algunas cepas son resistentes a fluoroquinolonas (especialmente en Asia)
<i>Bordetella pertussis</i>	Eritromizina	Trimetoprim con sulfametoxazol	
<i>Haemophilus influenzae</i>	Aminopenicilina (ampicilina, amoxicilina)	Cefuroxima Cefalosporinas de tercera generación Cloranfenicol	Aproximadamente el 30% son resistentes a aminopenicilinas, que no deben usarse empíricamente en infecciones graves hasta que se tengan los resultados del antibiograma La rifampizina se utiliza para erradicar el estado de portador nasal
Enterobacterias en orina	Trimetoprim con sulfametoxazol	Ciprofloxacino Gentamicina Nitrofurantoína	Los p-lactámicos son menos eficaces que trimetoprim con sulfametoxazol o fluoroquinolonas para el tratamiento de la infección de vías urinarias
Entero bacterias en el líquido cefalorraquídeo	Cefalosporinas de tercera generación	Trimetoprim con sulfametoxazol	Solo en neonatos, los aminoglucósidos son equivalentes a las cefalosporinas de tercera generación La experiencia con trimetoprim con sulfametoxazol en la meningitis es limitada
Enterobacterias en otras localizaciones (sangre, pulmones, etc.)	Gentamicina Cefalosporina de tercera generación Ciprofloxacino	Trimetoprim con sulfametoxazol	A veces se usa un régimen con dos fármacos en caso de infección grave La monoterapia con una cefalosporina de tercera generación debe evitarse si el patógeno es <i>Enterobacter cloacae</i> , <i>E. aerogenes</i> , <i>Serratia marcescens</i> o <i>Citrobacter freundii</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Penicilina antipseudomonas más aminoglucósido	Ceftazidima Ciprofloxacino	Se recomienda un régimen de dos fármacos, excepto en la infección de vías urinarias
<i>Bacteroides fragilis</i>	Metronidazol o clindamicina	Imipenem Inhibidores de la penicilina p-lactamasa	<i>B. fragilis</i> suele estar implicado en las infecciones polimicrobianas, por lo tanto, a menudo se necesita otro antibiótico activo frente a <i>Enterobacteriaceae</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Macrólidos, como eritromizina	Tetraciclina	Aunque las tetraciclinas son tan eficaces como los macrólidos, se recomienda usar estos últimos por su mejor actividad frente a <i>Pneumococcus</i> , que pueden simular esta infección
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Tetraciclina	Acitromizina Eritromizina	La acitromizina es el único tratamiento eficaz en dosis única La eritromizina se usa en el embarazo
Género <i>Rickettsia</i>	Tetraciclina	Cloranfenicol	
<i>Listeria monocytogenes</i>	Ampicilina más gentamicina	Vancomizina más gentamicina	
Género <i>Legionella</i>	Eritromizina	Tetraciclina	La rifampizina se usa en ocasiones como segundo fármaco en los casos graves
<i>Clostridium difficile</i>	Metronidazol	Vancomizina (oral)	
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Isoniazida más rifampizina más pirazinamida más etambutol	Estreptomizina Fluoroquinolonas Cicloserina Claritromizina Capreomizina	Se recomienda vigilar directamente el cumplimiento del tratamiento La isoniazida se utiliza sola para el tratamiento preventivo
<i>Mycobacterium leprae</i>	Dapsona más rifampizina ± clofazimina	Claritromizina	La talidomida es útil en el eritema nodoso leproso

Mecanismo de acción: las cefalosporinas son bactericidas. Se trata de antibióticos que contienen anillos p-lactámicos e inhiben la síntesis de la pared celular bacteriana de una forma similar a las penicilinas. Estructuralmente, las cefalosporinas poseen un anillo dihidrotiazínico conectado al anillo p-lactámico, que las hace más resistentes que las penicilinas a la hidrólisis por p-lactamasas.

Espectro de actividad: las cefalosporinas son antibióticos de amplio espectro consideradas de segunda línea para muchas infecciones (v. fig. 11.3).

Vía de administración: oral e intravenosa e intramuscular. Consulta el BNF.

Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida a cefalosporinas o penicilinas.

Efectos adversos: los efectos secundarios de las cefalosporinas son los siguientes: reacciones de hipersensibilidad, que son parecidas a las de las penicilinas, con reacción cruzada con ellas. La diarrea es frecuente, debido a la alteración de la flora normal del colon. También pueden producir náuseas y vómitos.

Notas terapéuticas: las cefalosporinas se pueden inactivar por la enzima (3-lactamasa, si bien los fármacos de última generación son más resistentes a la hidrólisis).

Glucopéptidos

La vancomizina y la teicoplanina son los glucopéptidos clásicos.

Mecanismo de acción: los glucopéptidos son bactericidas. Inhiben la síntesis de peptidoglucanos, con posibles efectos sobre la síntesis del ARN (v. fig. 11.2).

Espectro de actividad: la vancomizina es activa solo frente a bacterias grampositivas aerobias y anaerobias. Los glucopéptidos se reservan para infecciones estafilocócicas resistentes y para *Clostridium difficile* en colitis pseudomembranosa asociada a antibióticos (v. fig. 11.3).

Vía de administración: los glucopéptidos se administran normalmente por vía intravenosa, ya que no se absorben bien por vía oral. La administración oral se reserva para cuando se necesita un efecto local en el tubo digestivo, por ejemplo, en la colitis.

Efectos adversos: los efectos secundarios de los glucopéptidos son los siguientes: ototoxicidad y nefrotoxicidad en concentraciones plasmáticas altas, y fiebre, erupción cutánea y flebitis local en el lugar de la infección.

Notas terapéuticas: la resistencia adquirida a vancomizina es poco frecuente, pero los informes de casos de enterococos resistentes a vancomizina son cada vez más frecuentes.

Monobactam y carbapenem

El aztreonam es un antibiótico monobactámico que causa reacciones de hipersensibilidad con menor frecuencia en pacientes sensibles a penicilina. Los carbapenem tienen el espectro de actividad más amplio de todos los (3-lactámicos, y son los siguientes: ertapenem, imipenem (que se utiliza con cilastatina para incrementar la duración de acción) y meropenem. Ambos grupos contienen anillos P-lactámicos, gracias a los cuales son resistentes a muchas p-lactamasas.

Para las indicaciones, espectro de actividad y efectos adversos, consulta el BNE

Fármacos antibacterianos que inhiben los ácidos nucleicos bacterianos

Los fármacos antibacterianos que inhiben los ácidos nucleicos bacterianos son los siguientes (v. fig. 11.2):

- Los antifolatos, que afectan al metabolismo del ADN
- Las quinolonas, que afectan a la replicación y enrollamiento del ADN
- La rifampizina, que afecta a la transcripción (v. pág. 174).

Antifolatos

Ejemplos de antifolatos son los siguientes: sulfamidazina (p. ej., sulfadiazina) y trimetoprim.

Mecanismo de acción: el folato es un cofactor esencial para la síntesis de las purinas y, por lo tanto, del ADN. A diferencia de los mamíferos, las bacterias deben sintetizar su propio folato a partir del ácido paraaminobenzoico (v. fig. 11.2). Esta vía se puede inhibir en dos puntos: las sulfamidazinas inhiben la dihidrofolato sintetasa y son bacteriostáticas, mientras que el trimetoprim inhibe la dihidrofolato reductasa y es bacteriostático.

Espectro de actividad: las sulfamidazinas se utilizan para infecciones simples de vías urinarias (IVU), mientras que el trimetoprim y el cotrimoxazol (trimetoprim con sulfamatoxazol) se utilizan para IVU y para infecciones de vías respiratorias (v. fig. 11.3).

Vía de administración: oral e intravenosa.

Contraindicaciones: mujeres gestantes, ya que existe un riesgo teórico de teratogénesis con los antifolatos. Recién nacidos, debido que el desplazamiento de la bilirrubina puede dañar el cerebro del recién nacido (*kernicterus*: ictericia nuclear).

Efectos adversos: náuseas, vómitos y reacciones de hipersensibilidad, por ejemplo, erupción cutánea, fiebre y síndrome de Stevens-Johnson. Las sulfamidazinas son relativamente insolubles y pueden provocar cristaluria, mientras que el trimetoprim puede causar mielosupresión o agranulocitosis.

Notas terapéuticas: los antifolatos se utilizan, a menudo, en preparados combinados, ya que poseen efectos sinérgicos. La resistencia es frecuente y se debe a la producción de enzimas, que tienen una menor afinidad por los fármacos. La resistencia puede ser adquirida mediante plásmidos en las bacterias gramnegativas.

Quinolonas

El ciprofloxacino y el ácido nalidíxico son quinolonas.

Mecanismo de acción: las quinolonas son bactericidas. Actúan inhibiendo la ADN girasa en procariontes. Esta enzima es la responsable del enrollamiento del ADN en superhélices, y es esencial para la replicación y reparación de este ácido nucleico (v. fig. 11.2).

Espectro de actividad: el ciprofloxacino posee un amplio espectro de actividad, mientras que el del ácido nalidíxico es más estrecho frente a microorganismos gramnegativos (v. fig. 11.3).

Vía de administración: oral e intravenosa. El ciprofloxacino se absorbe tan bien por vía oral que la vía intravenosa se utiliza en pocas ocasiones, salvo que el paciente no pueda tolerar la medicación oral.

Contraindicaciones: las quinolonas no deben administrarse con teofilina, ya que se puede precipitar la intoxicación por esta última.

Efectos adversos: molestias digestivas. En pocas ocasiones se presentan hipersensibilidad y trastornos del sistema nervioso central (SNC).

Fármacos antibacterianos que inhiben la síntesis de proteínas

Los fármacos antibacterianos que inhiben la síntesis de proteínas son los siguientes:

- Aminoglucósidos
- Tetraciclina
- Cloranfenicol
- Macrólidos
- Lincosamidas
- Ácido fusídico.

El lugar de acción de estos fármacos se resume en la figura 11.4.

Aminoglucósidos

Ejemplos de aminoglucósidos son los siguientes: gentamicina, estreptomizina, netilmizina y amikazina.

Mecanismo de acción: los aminoglucósidos son bactericidas. Se unen irreversiblemente a la porción 30S del ribosoma bacteriano, con lo que se inhibe la traducción del ARNm a proteínas y se provocan errores de lectura más frecuentes en el código genético de las procariontas (v. fig. 11.4).

Espectro de actividad: los aminoglucósidos tienen un amplio espectro de actividad, pero con una actividad baja frente a anaerobios, estreptococos y neumococos (v. fig. 11.3). La estreptomizina se utiliza frente a *Mycobacterium tuberculosis* (v. pág. 174).

Vía de administración: solo parenteral.

Contraindicaciones: se puede provocar un bloqueo neuromuscular agudo si se utiliza un aminoglucósido en combinación con un anestésico u otros bloqueantes neuromusculares.

Efectos adversos: ototoxicidad relacionada con la dosis y nefrotoxicidad con concentraciones plasmáticas altas.

Notas terapéuticas: la resistencia a aminoglucósidos está en aumento y se debe, principalmente, a los genes transmitidos por plásmidos que codifican enzimas degradantes.

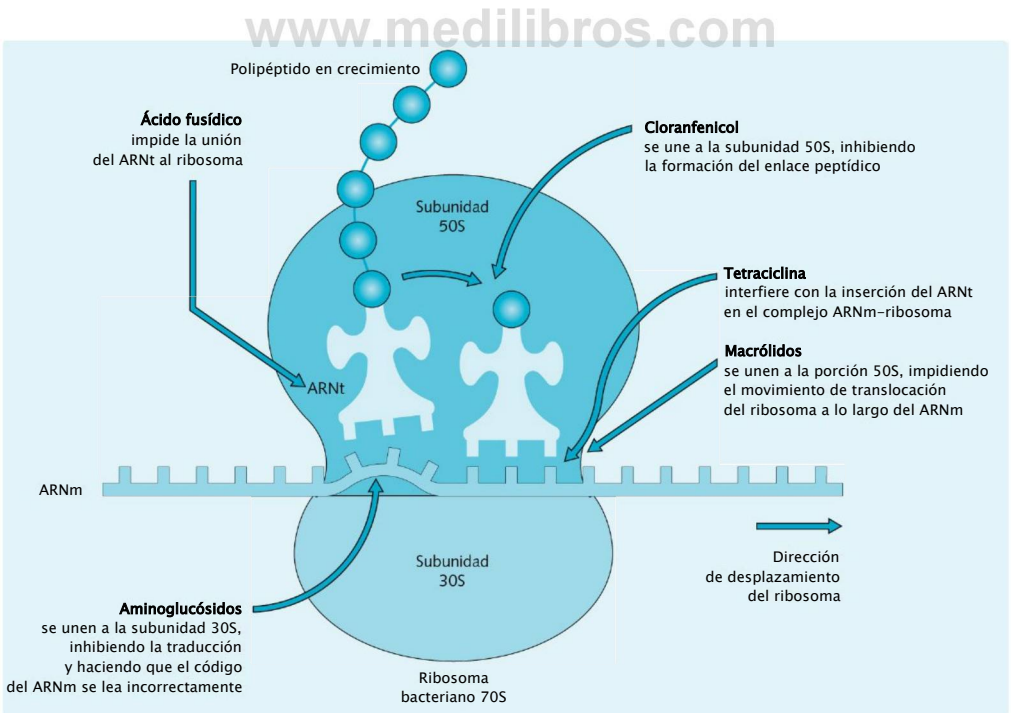


Fig. 11.4 Lugar de acción de los antibióticos que inhiben la síntesis de proteínas bacterianas.

Tetraciclinas

Ejemplos de tetraciclinas son los siguientes: tetraciclina, minociclina y doxiciclina.

Mecanismo de acción: las tetraciclinas son bacteriostáticas. Actúan mediante la captación selectiva por las células bacterianas como consecuencia de los sistemas de transporte activo bacterianos que no poseen las células de mamíferos. Las tetraciclinas se unen, a continuación, reversiblemente a la subunidad 30S del ribosoma bacteriano, interfiriendo con la unión del ARNt al complejo del ribosoma con ARNm (v. fig. 11.4).

Espectro de actividad: las tetraciclinas tienen una actividad de amplio espectro frente a bacterias grampositivas y gramnegativas, así como frente a patógenos intracelulares (v. fig. 11.3).

Vía de administración: oral e intravenosa. La absorción oral es incompleta y se deteriora en presencia de calcio (p. ej., leche) y sales de magnesio o aluminio (p. ej., antiácidos).

Contraindicaciones: las tetraciclinas no deben administrarse a niños o mujeres gestantes.

Efectos adversos: molestias digestivas, que son frecuentes después de la administración oral. En niños, las tetraciclinas frenan el crecimiento óseo y producen cambios de coloración permanentes en los dientes.

Notas terapéuticas: la resistencia a tetraciclinas se desarrolla lentamente, pero ahora está muy extendida. En la mayoría de los casos, la resistencia se debe a la disminución de la captación del fármaco y se transmite por plásmidos.

Cloranfenicol

Mecanismo de acción: el cloranfenicol es tanto bactericida como bacteriostático, dependiendo de la especie bacteriana. Se une reversiblemente a la subunidad 50S del ribosoma bacteriano, con lo que inhibe la formación de enlaces peptídicos (v. fig. 11.4).

Espectro de actividad: el cloranfenicol tiene un espectro amplio de actividad frente a muchos cocos grampositivos y microorganismos gramnegativos (v. fig. 11.3). Debido a su toxicidad, se reserva para infecciones potencialmente mortales, especialmente fiebre tifoidea y meningitis.

Vía de administración: oral e intravenosa.

Contraindicaciones: el cloranfenicol no debe administrarse a mujeres gestantes o recién nacidos.

Efectos adversos: mielosupresión, anemia reversible. Pueden presentarse neutropenia y trombocitopenia durante su administración crónica. La anemia mortal es poco frecuente.

Los recién nacidos no pueden metabolizar el cloranfenicol y pueden desarrollar el «síndrome del bebé gris», que consiste en palidez, distensión abdominal, vómitos y colapso.

Notas terapéuticas: la resistencia al cloranfenicol se debe a un gen transmitido por plásmidos que codifica una enzima que inactiva el fármaco mediante acetilación. Es necesario vigilar el hemograma.

Macrólidos

La eritromizina, la claritromizina y la acitromizina son ejemplos de macrólidos.

Mecanismo de acción: los macrólidos son bacteriostáticos © o bactericidas. Se unen reversiblemente a la subunidad

50S del ribosoma bacteriano, impidiendo el movimiento de translocación en el ribosoma a lo largo del ARNm (v. fig. 11.3).

Espectro de actividad: la eritromizina es eficaz frente a la mayoría de las bacterias grampositivas y espiroquetas. La claritromizina es activa frente a *Haemophilus influenzae*, *Mycobacterium avium cellulare* y *Helicobacter pylori*.

Vía de administración: oral e intravenosa.

Efectos adversos: los efectos secundarios de la eritromizina son los siguientes: molestias digestivas, que son frecuentes después de la administración oral. Después de la administración crónica, se puede producir daño hepático e ictericia.

Notas terapéuticas: la resistencia a la eritromizina es consecuencia de una mutación en el lugar de unión de la subunidad 50S. La eritromizina posee un espectro de actividad parecido al de la penicilina y es una alternativa eficaz en pacientes sensibles a penicilina. La acitromizina se puede administrar como una dosis única para infecciones no complicadas por clamidias del aparato genital.

Ácido fusídico

Mecanismo de acción: el ácido fusídico es un esteroide que impide la unión del ARNt al ribosoma (v. fig. 11.4).

Espectro de actividad: el ácido fusídico posee un espectro de actividad reducido, en particular, es activo frente a bacterias grampositivas (v. fig. 11.3).

Vía de administración: oral e intravenosa.

Efectos adversos: molestias digestivas. Pueden presentarse erupciones cutáneas e ictericia.

Notas terapéuticas: la resistencia al ácido fusídico puede producirse por mutación o por mecanismos transportados por plásmidos.

Lincosamidas

La clindamizina es una lincosamida.

Mecanismo de acción: similar al de los macrólidos.

Espectro de actividad: la clindamizina es activa frente a los cocos grampositivos, como estafilococos resistentes a penicilina y muchos anaerobios.

Vía de administración: oral y parenteral.

Efectos adversos: colitis asociada a antibióticos (colitis pseudomembranosa); el riesgo es mayor que con otros antibióticos.

Notas terapéuticas: la clindamizina se utiliza para infecciones estafilocócicas articulares y óseas.

Otros fármacos antibacterianos

Otros fármacos antibacterianos son los siguientes:

- Metronidazol
- Nitrofurantoina
- Bacitrazina
- Polimixinas.

Metronidazol y tinidazol

Mecanismo de acción: el metronidazol es bactericida. Se metaboliza a un producto intermedio que inhibe la síntesis bacteriana de ADN y degrada el ADN existente.

Su selectividad se debe a que en las células de los mamíferos no se produce el metabolismo tóxico intermedio.

Espectro de actividad: el metronidazol es un antiprotazo (v. pág. 183) y posee actividad antibacteriana frente a bacterias anaerobias (v. fig. 11.3).

Vía de administración: oral, rectal, intravenosa y tópica.

Contraindicaciones: el metronidazol no debe administrarse a mujeres gestantes.

Efectos adversos: cefalea leve y molestias digestivas. Con alcohol se producen reacciones adversas medicamentosas.

Notas terapéuticas: la resistencia adquirida al metronidazol es poco frecuente. El tinidazol es parecido al metronidazol, pero su duración de acción es más prolongada.

Nitrofurantoína

Mecanismo de acción: se desconoce el mecanismo de acción de la nitrofurantoína, aunque posiblemente interfiera con el metabolismo del ADN bacteriano.

Espectro de actividad: la nitrofurantoína es activa frente a bacterias grampositivas y *Escherichia coli* (v. fig. 11.3).

Vía de administración: oral; se consiguen concentraciones terapéuticas altas en la orina.

Efectos adversos: molestias digestivas. Con tratamientos crónicos pueden aparecer complicaciones pulmonares.

Notas terapéuticas: en pocas ocasiones pueden producirse resistencias cromosómicas a la nitrofurantoína.

Bacitrazina

Mecanismo de acción: la bacitrazina es un antibiótico natural aislado del *Bacillus subtilis*, que inhibe la formación de la pared celular bacteriana.

Espectro de actividad: la bacitrazina tiene un espectro de actividad parecido al de la penicilina (v. fig. 11.3).

Vía de administración: tópica.

Efectos adversos: es bien tolerada cuando se usa por vía tópica. Puede presentarse nefrotoxicidad grave si se utiliza por vía sistémica.

Notas terapéuticas: la bacitrazina causa muchas menos reacciones de hipersensibilidad que la penicilina. La resistencia adquirida es poco frecuente.

Polimixinas

La colistina es un ejemplo de polimixina, aunque esta clase de antibacterianos se prescribe poco, debido a su toxicidad.

Mecanismo de acción: las polimixinas son bactericidas. Son péptidos que interactúan con los fosfolípidos de la membrana plasmática exterior de las bacterias gramnegativas, alterando su estructura. Esta alteración destruye la barrera osmótica de la bacteria, provocando su lisis (v. fig. 11.2).

Espectro de actividad: las polimixinas son activas solo frente a bacterias gramnegativas, incluida *Pseudomonas aeruginosa* (v. fig. 11.3).

Vía de administración: intravenosa, intramuscular e inhalatoria. La vía oral se utiliza para esterilizar el intestino en pacientes neutropénicos.

Efectos adversos: parestesias periféricas y periféricas, vértigo, nefrotoxicidad y neurotoxicidad.

Notas terapéuticas: la resistencia a las polimixinas es poco frecuente.

Fármacos antimicobacterianos

Las micobacterias son bacilos intracelulares de crecimiento lento que causan tuberculosis (*Mycobacterium tuberculosis*) y lepra (*Mycobacterium leprae*) en el ser humano.

Las micobacterias difieren en su estructura y actividad respecto a las bacterias grampositivas y gramnegativas, y se tratan con fármacos diferentes.

Tratamiento antituberculosis

Los fármacos de elección utilizados en el tratamiento de la tuberculosis son:

- **Isoniazida:** inhibe la producción de ácido micólico, un componente de la pared celular exclusivo de las micobacterias, y es bactericida frente a los microorganismos en crecimiento. Cuando se toma por vía oral, penetra bien en las lesiones tuberculosas. Los efectos adversos presentan en el 5% de los pacientes, y son los siguientes: neuropatía periférica, hepatotoxicidad y fenómenos autoinmunes. La resistencia es poco frecuente en los países industrializados, pero no en áreas menos desarrolladas.
- **Rifampizina:** inhibe la ARN polimerasa dependiente de ADN, con efecto bactericida. Es un fármaco potente, activo por vía oral. Los efectos adversos son infrecuentes, pero pueden ser graves, como la hepatotoxicidad y los «síndromes tóxicos». La coloración naranja de la orina es un efecto secundario frecuente. Hay muchas interacciones farmacológicas y la resistencia puede desarrollarse con rapidez.
- **Etambutol:** es bacteriostático. Se desconoce su mecanismo de acción, que está relacionado con alteraciones de la síntesis de la pared celular micobacteriana. El etambutol se administra por vía oral. Los efectos adversos son poco frecuentes, pero puede producirse una neuritis óptica reversible. A menudo se desarrollan resistencias.
- **Pirazinamida:** se desconoce su mecanismo de acción, pero puede estar relacionado con el metabolismo del fármaco dentro de *Mycobacterium tuberculosis* para producir un producto tóxico, el ácido pirazinoico, que actuaría como bacteriostático en el pH bajo del fagolisosoma. Es activo por vía oral. Los efectos adversos son hepatotoxicidad y elevación de las concentraciones plasmáticas de urato, por lo que puede provocar gota. Las resistencias se pueden desarrollar con rapidez.

Los fármacos de segunda línea utilizados para las infecciones tuberculosas, cuando se han retirado los de primera línea por resistencias o efectos adversos, son:

- **Capreomizina:** es un péptido que se administra por vía intramuscular. Puede causar ototoxicidad y daños renales.
- **Cidoseerina:** es un fármaco de amplio espectro que inhibe la síntesis de peptidoglucanos. Este fármaco se administra por vía oral y puede causar toxicidad en el SNC.
- **Macrólidos nuevos,** por ejemplo, acitromizina y claritromizina.
- **Quinolonas,** por ejemplo, ciprofloxacino.

Para reducir la aparición de microorganismos resistentes se utiliza un tratamiento farmacológico complejo, consistente en:

- Una fase inicial, diseñada para reducir la población bacteriana tan rápidamente como sea posible y prevenir la aparición de resistencias. Esta fase dura unos 2 meses y consiste en tres fármacos: isoniazida, rifampizina y pirazinamida. Si hubiera resistencia a isoniazida, se añade etambutol (p. ej., en pacientes que han recibido tratamiento con anterioridad para la tuberculosis o en pacientes inmunodeprimidos).
- Fase de continuación, de 4 meses, que contiene dos fármacos: isoniazida y rifampizina. En pacientes con meningitis o afectación ósea o articular, puede ser necesario utilizar regímenes más prolongados.

Tratamiento de la lepra

- La lepra tuberculóide se trata con dapsona y rifampizina durante 6 meses.
- La lepra lepromatosa se trata con dapsona, rifampizina y clofazimina durante un período de hasta 2 años.

La dapsona se parece químicamente a las sulfamidas y puede inhibir la síntesis de folatos de una forma parecida. Es activa por vía oral. Los efectos adversos son numerosos, y mortales en algunos casos. Consulta el *BNF*.

La clofazimina es un colorante químicamente complejo que se acumula en los macrófagos, actuando, posiblemente, en el ADN micobacteriano. Al ser un colorante, puede alterar la pigmentación de la piel y hace que la orina sea roja. Otros efectos adversos son numerosos. Es activo por vía oral.

APUNTES Y SUGERENCIAS

Para que entiendas mejor los fármacos antibacterianos, es más sencillo, más importante y más relevante agruparlos en función de su mecanismo de acción y no de su estructura química.

ANTIVIRALES

Concepto de infección vírica

Los virus son parásitos intracelulares obligados que carecen de un metabolismo independiente y solo pueden replicarse dentro de las células del huésped en el que entran y al que infectan. Una partícula del virus, o virión, consiste, esencialmente, en ADN o ARN encerrado en una cubierta proteica (cápside). Además, algunos virus pueden poseer una cubierta lipoproteica y enzimas para su replicación (fig. 11.5).

Los virus se clasifican, principalmente, en función de la arquitectura del virión y de la naturaleza de su material genético. El ácido nucleico del virus puede ser monocatenario o dicatenario (ds o ds, respectivamente, por sus siglas en inglés) (fig. 11.6).

www.medilibros.com

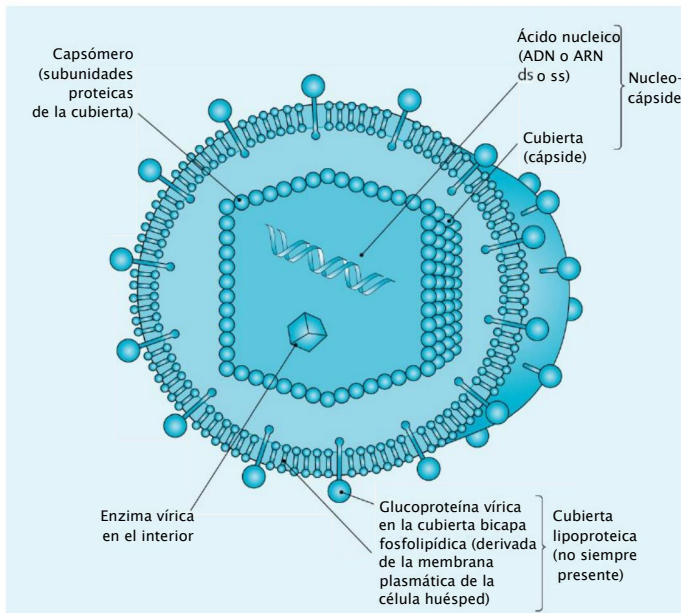


Fig. 11.6 Clasificación de los virus médicamente más importantes y enfermedades que causan.

Familia	ss/ds	Virus	Enfermedades
Virus ADN			
Herpes virus	ds	Herpes simple (VHS)* Varicela zóster (VVZ)* Citomegalovirus (CMV)* Virus Epstein-Barr (VEB)*	Herpes labial, herpes genital Varicela, herpes zóster Enfermedad citomegálica Mononucleosis infecciosa
Poxvirus	ds	Viruela	Viruela
Adenovirus	ds	Adenovirus	Enfermedad respiratoria aguda
Hepadnavirus	ds	Hepatitis B	Hepatitis
Papovavirus	ds	Papiloma	Verrugas
Parvovirus	ss	B19	Eritema infeccioso
Virus ARN			
Ortomixovirus	ss	Gripe A* y B*	Gripe
Paramixovirus	ss	Virus del sarampión Virus de la parotiditis Parainfluenza Sincitial respiratorio*	Sarampión Parotiditis Infección respiratoria Infección respiratoria
Coronavirus	ss	Coronavirus	Infección respiratoria
Rabdovirus	ss	Virus de la rabia	Rabia
Picornavirus	ss	Entérovirus Rinovirus Hepatitis A	Meningitis Resfriados Hepatitis
Calcivirus	ss	Virus Norwalk	Gastroenteritis
Togavirus	ss	Alfavirus Rubivirus	Encefalitis, fiebres hemorrágicas Rubéola
Reovirus	ds	Rotavirus	Gastroenteritis
Arenavirus	ss	Coriomeningitis linfocitaria Virus Lassa*	Meningitis Fiebre de Lassa
Retrovirus	ss	VIH I, II*	Sida

* Virus para los que hay quimioterapia eficaz, ds, dicatenario; ss, monocatenario.

Fármacos antivirales

Como los virus siguen un ciclo de replicación intracelular y comparten muchos de los procesos metabólicos de la célula que los hospeda, ha sido muy difícil encontrar fármacos que sean tóxicos selectivamente para ellos. Además, el proceso de replicación del virus tiende a estar muy avanzado en el momento en que se puede detectar clínicamente la infección vírica, por lo que la intervención quimioterápica es difícil. Todos los antivirales actuales son viroestáticos más que viricidas y, por lo tanto, se basan en la inmunocompetencia del huésped para alcanzar la curación clínica completa.

No obstante, la quimioterapia antivírica es clínicamente eficaz frente a algunas enfermedades víricas (que se

identifican con un asterisco en la fig. 11.6). Esos virus son los siguientes:

- Herpesvirus (virus herpes simple [VHS], virus varicela zóster [WZ] y citomegalovirus [CMV])
- Virus de la gripe A y, más recientemente, B
- Virus sincitial respiratorio y arenavirus
- VIH-1.

La inhibición selectiva de estos virus por los fármacos depende de:

- La inhibición de pasos únicos en las vías de replicación del virus, como la adsorción, penetración, retirada de la cubierta, ensamblaje y liberación del virión en la célula receptora.

- La inhibición preferente de otros pasos que son compartidos con la célula huésped, como la transcripción y la traducción.

Además de la quimioterapia, a continuación también se comentan los tratamientos inmunitarios, como el uso de inmunoglobulinas y citocinas en una infección vírica.

Inhibición de la fijación o de la penetración en las células huésped

Amantadina

Mecanismo de acción: la amantadina bloquea un canal iónico primitivo en la membrana del virus (llamado M_2), con lo que se impide la fusión de un virión con las membranas

celulares del huésped y se inhibe la liberación de los virus nuevos sintetizados en la célula huésped (fig. 11.7).

Via de administración: oral.

Indicaciones: la amantadina se utiliza para la profilaxis y tratamiento de la gripe A en grupos de riesgo. No es eficaz frente a la gripe B.

Efectos adversos: algunos pacientes (5-10%) refieren episodios no graves de mareos, disartria e insomnio. Si las concentraciones son altas, se presentan efectos secundarios neurológicos e insuficiencia renal.

Notas terapéuticas: se han descrito resistencias en el 25-50% de los pacientes. La amantadina no se utiliza mucho por los problemas de resistencia, por su espectro de actividad estrecho y porque, a menudo, se prefiere utilizar vacunas.

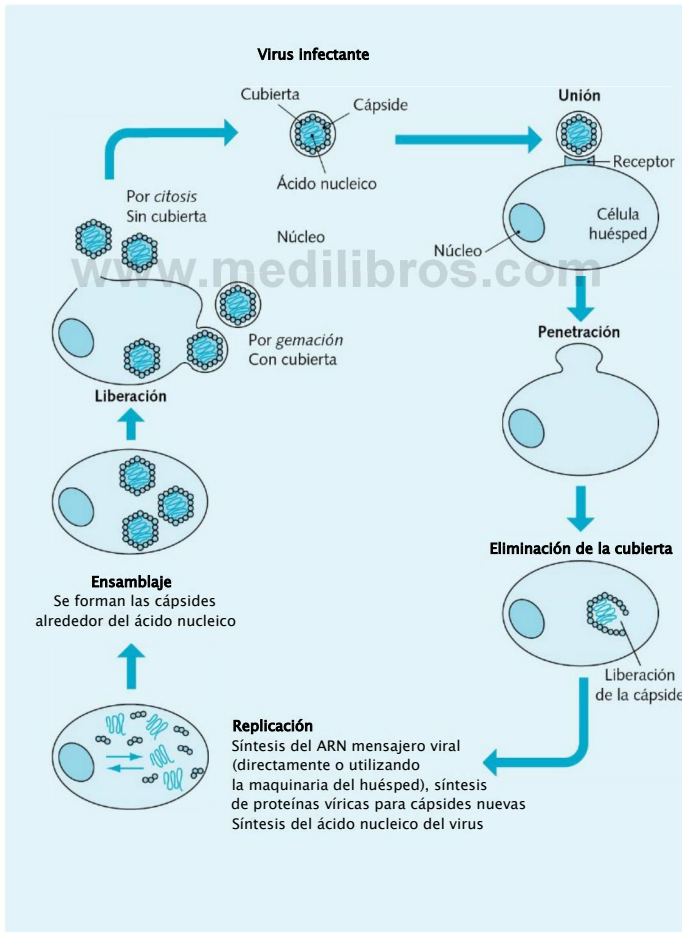


Fig. 11.7 Estadios de la infección de una célula huésped y replicación de un virus. En cada célula se pueden formar varios miles de partículas víricas. (Reproducido con autorización de Mims et al. *Medical Microbiology*, 2nd edn. Mosby, 1998.)

Inhibidores de la neuraminidasa

El zanamivir pertenece a esta clase de fármacos inhibidores de la neuraminidasa.

Mecanismo de acción: el zanamivir inhibe la liberación desde la célula huésped de los virus recién sintetizados, mediante la inhibición de la enzima (neuraminidasa) responsable de la rotura de los enlaces peptídicos entre el virus y el huésped.

Vía de administración: el zanamivir se administra por inhalación, si bien su fármaco hermano oseltamivir se puede administrar por vía oral.

Indicaciones: tratamiento de la gripe A o B en las primeras 48 h tras el inicio de los síntomas, cuando la gripe es endémica en la comunidad.

Contraindicaciones: lactancia materna.

Efectos adversos: molestias digestivas.

Inmunoglobulinas

Ejemplos de inmunoglobulinas son los siguientes: inmunoglobulina humana normal (IgHN/gammaglobulina) e inmunoglobulinas específicas, por ejemplo, para hepatitis B (IgHB), rabia (IgR), varicela zóster (IgVZ) y citomegalovirus (IgCMV).

Mecanismo de acción: las inmunoglobulinas se unen específicamente a los determinantes antigénicos situados en el exterior de los viriones. Al fijarse específicamente a un virus, las inmunoglobulinas pueden neutralizarlo al recubrirlo e impedir su unión y entrada en las células del huésped.

La IgHN se prepara a partir del plasma combinado de unos 1.000 donantes y contiene anticuerpos frente al sarampión, parotiditis, varicela y hepatitis A.

Las inmunoglobulinas específicas se preparan combinando el plasma de donantes seleccionados con concentraciones altas del anticuerpo requerido.

Vía de administración: intramuscular, aunque las inmunoglobulinas pueden administrarse también por vía intravenosa.

Indicaciones: la IgHN se administra para la protección de los contactos sensibles frente a la hepatitis A, sarampión, parotiditis y rubéola. Las inmunoglobulinas específicas pueden atenuar o prevenir la hepatitis y la rabia después de una exposición conocida y antes del inicio de los signos y síntomas, por ejemplo, después de la exposición a un animal con rabia. La IgVZ y la IgCMV están indicadas para la profilaxis de la varicela y la enfermedad por citomegalovirus en pacientes de riesgo inmunodeprimidos.

Contraindicaciones: las inmunoglobulinas no deben administrarse a personas con anticuerpos conocidos frente a IgA.

Efectos adversos: malestar, escalofríos, fiebre y (en pocas ocasiones) anafilaxia.

Notas terapéuticas: la protección que ofrecen las inmunoglobulinas es inmediata y dura varias semanas. La IgHN puede interferir con la vacunación durante 3 meses.

Inhibición de la replicación del ácido nucleico

Aciclovir y fármacos relacionados

El aciclovir, el famciclovir y el valaciclovir son fármacos antivirales estrechamente relacionados entre sí.

Mecanismo de acción: el aciclovir y los fármacos relacionados se caracterizan por provocar la fosforilación selectiva de las células infectadas por el herpes. En un primer paso, dicha fosforilación tiene lugar por la timidina cinasa del virus y no por una cinasa del huésped.

La fosforilación da lugar a un nucleótido trifosfato que inhibe la ADN polimerasa vírica y, por lo tanto, la síntesis del ADN viral.

Esos fármacos son tóxicos selectivamente en las células infectadas, porque la cinasa del huésped, en ausencia de la timidina cinasa del virus, activa solo una pequeña cantidad del fármaco. Además, la ADN polimerasa del herpes posee una afinidad mucho mayor por el fármaco activado que la ADN polimerasa celular (v. fig. 11.7).

Vía de administración: tópica, oral y parenteral.

Indicaciones: el aciclovir y los fármacos relacionados se utilizan para la profilaxis y tratamiento de las infecciones, superficiales y sistémicas, por el virus del herpes simple y el virus de la varicela zóster, en particular en inmunodeprimidos.

Efectos adversos: los efectos secundarios son mínimos. En raras ocasiones se produce insuficiencia renal o encefalopatía.

Notas terapéuticas: el genoma del herpes en las células latentes (que no se están replicando) no resulta afectado por el tratamiento con aciclovir, por lo que cabe esperar la recurrencia de la infección después de abandonar el tratamiento.

El CMV es resistente al aciclovir, porque su genoma no codifica la timidina cinasa.

Ganciclovir

Mecanismo de acción: el ganciclovir es un análogo nucleosídico sintético, relacionado estructuralmente con el aciclovir. También requiere la conversión a la forma nucleótido trifosfato, aunque mediante una cinasa diferente. El ganciclovir actúa como sustrato para la ADN polimerasa vírica y es un terminador de la cadena que aborta la replicación del virus.

Vía de administración: oral e intravenosa.

Indicaciones: aunque es tan activo como el aciclovir frente al VHS y al WZ, el ganciclovir se reserva para el tratamiento de las infecciones graves por CMV en pacientes inmunodeprimidos, debido a sus efectos secundarios.

Efectos adversos: neutropenia reversible en el 40% de los pacientes. En ocasiones, exantema, náuseas y encefalopatía.

Notas terapéuticas: para prevenir la recurrencia del CMV, se necesita, en ocasiones, tratamiento de mantenimiento con ganciclovir en dosis reducidas.

Ribavirina (tribavirina)

Mecanismo de acción: la ribavirina es un análogo nucleosídico que interfiere selectivamente con la síntesis de los ácidos nucleicos virales, de una forma parecida al aciclovir.

Vía de administración: para el virus sincitial respiratorio (VSR), mediante inhalación; para el virus Lassa, por vía intravenosa.

Indicaciones: bronquiolitis grave por virus sincitial respiratorio en lactantes. Fiebre de Lassa.

Efectos adversos: reticulocitosis y depresión respiratoria.

Notas terapéuticas: la necesidad de administración en aerosol para el VSR limita la utilidad de este eficaz fármaco.

Análogos nucleosídicos inhibidores de la transcriptasa inversa

Ejemplos de nucleosídicos inhibidores de la transcriptasa inversa son los siguientes: zidovudina (AZT) y los fármacos más modernos abacavir, didanosina (ddl), lamivudina (3TC), estavudina (d4T) y zalcitabina (ddC).

Mecanismo de acción: estos análogos nucleosídicos requieren la conversión intracelular al nucleótido trifosfato correspondiente para ser activados. Los trifosfatos activos inhiben competitivamente la transcriptasa inversa y terminan el alargamiento de la cadena de ADN cuando se incorporan a ella. La afinidad por la transcriptasa inversa vírica es 100 veces mayor que por la ADN polimerasa del huésped (fig. 11.8, punto 3).

Vía de administración: oral.

Indicaciones: los inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa se utilizan para el tratamiento de las infecciones asintomáticas y sintomáticas por el VIH, y para la prevención de la transmisión maternofetal del VIH.

Efectos adversos: los efectos secundarios del AZT son poco frecuentes con las dosis bajas recomendadas en pacientes con infecciones asintomáticas o leves por el VIH, pero son más frecuentes en pacientes con síndrome de la inmunodeficiencia humana adquirida (sida) que reciben dosis más altas.

La toxicidad para las células progenitoras humanas mieloides y eritroides causa, habitualmente, anemia y neutropenia, es decir, depresión de la médula ósea. Otros efectos secundarios frecuentes son los siguientes: náuseas, insomnio, cefaleas y mialgias.

Los principales efectos limitantes de la dosis del ddl son pancreatitis y neuropatía periférica, y respecto a ddC y d4T, la neuropatía periférica.

Notas terapéuticas: la resistencia farmacológica se desarrolla en todos los inhibidores nucleosídicos actuales de la transcriptasa inversa mediante mutaciones de la transcriptasa inversa, aunque la cinética del desarrollo de la resistencia varía para cada fármaco en particular (p. ej., 6-18 meses para AZT). Los tratamientos combinados pueden aumentar la eficacia sinérgicamente y reducen la aparición de cepas resistentes.

Inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa

El efavirenz y la nevirapina son ejemplos de fármacos de esta clase.

Mecanismo de acción: el efavirenz y la nevirapina se unen a la transcriptasa inversa cerca de su lugar catalítico, provocando un cambio de conformación que inactiva esta enzima.

Vía de administración: oral.

Contraindicaciones: lactancia materna.

Efectos adversos: en general, se toleran bien. Pueden presentarse exantema, mareos y cefalea.

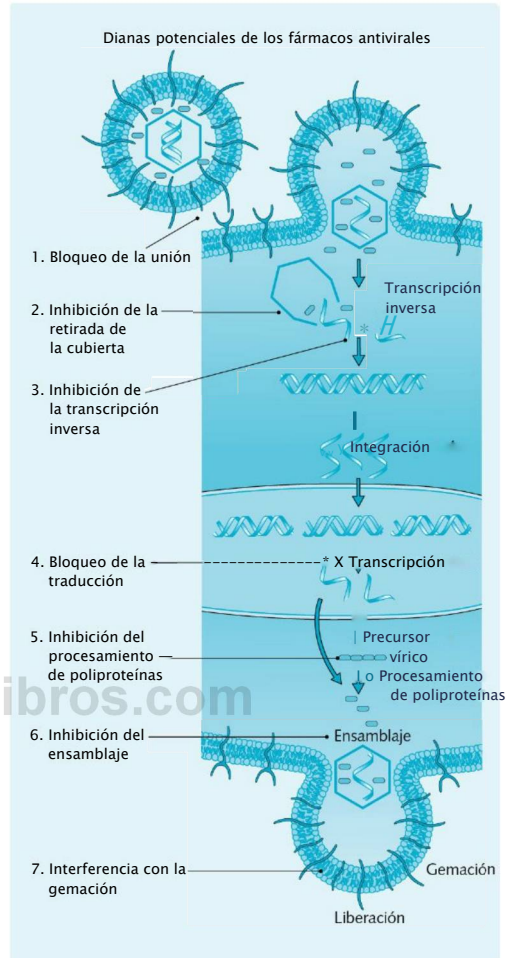


Fig. 11.8 Ciclo replicativo del VIH y posibles lugares de acción de los fármacos antivirales.

Notas terapéuticas: la resistencia puede desarrollarse con rapidez cuando se utilizan dosis subterapéuticas.

Inhibición de los episodios postraduccionales

Inhibidores de la proteasa

Ejemplos de inhibidores de la proteasa son los siguientes: saquinavir y los fármacos más modernos ritonavir, indinavir, nelfinavir y amprenavir.

Mecanismo de acción: los inhibidores de la proteasa impiden que la proteasa específica del VIH escinda el producto poliproteína inerte de la traducción en varias proteínas estructurales y funcionales (v. fig. 11.8, punto 5).

Vía de administración: oral.

Indicaciones: los inhibidores de la proteasa se utilizan para el tratamiento de las infecciones asintomáticas y sintomáticas por el VIH, en combinación con los inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa.

Efectos adversos: los inhibidores de la proteasa son bien tolerados. Sin embargo, las náuseas, vómitos y diarrea son frecuentes. Además, el indinavir y el ritonavir pueden causar trastornos del gusto, y el saquinavir puede causar ulceraciones bucales y mucosas.

Notas terapéuticas: el tratamiento combinado con inhibidores de la proteasa e inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa produce efectos antivirales aditivos y reduce la incidencia de resistencias. Este tratamiento combinado se denomina tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).

Inmunomoduladores

Interferones

Mecanismo de acción: los interferones (IFN) son citocinas endógenas con actividad antivírica que producen normalmente los leucocitos y otras células en respuesta a una infección vírica. Se han identificado tres clases principales (a, p y γ), que poseen efectos inmunorreguladores y antiproliferativos.

El mecanismo del efecto antivírico de los IFN varía según los distintos virus y células. Se ha demostrado que los IFN se unen a los receptores de la superficie celular y señalizan una cascada de acontecimientos que interfieren con la penetración y la retirada de la cubierta del virus (decapsidación), la síntesis o la metilación del ARNm, la traducción de las proteínas virales, y el ensamblaje y liberación de los virus (v. fig. 11.7). Los IFN inducen enzimas en la célula huésped que inhiben la traducción del ARNm vírico.

La producción relativamente reciente de IFN en grandes cantidades, mediante cultivos celulares y tecnología de ADN recombinante, ha permitido su evaluación y prescripción como fármacos antivirales.

Vía de administración: intravenosa e intramuscular.

Indicaciones: se desconoce el papel concreto de los interferones (IFN) en el tratamiento de las infecciones víricas. Poseen un espectro de actividad amplio y se ha demostrado que son eficaces en el tratamiento de las hepatitis crónicas (B y C), entre otras enfermedades.

Efectos adversos: el síndrome pseudogripal con cansancio, fiebre, mialgia, náuseas y diarrea es el efecto secundario más frecuente. La administración crónica puede causar depresión de la médula ósea y efectos neurológicos.

Notas terapéuticas: aún se desconoce la función concreta de los IFN. Su utilidad se ve limitada por la necesidad de repetir las inyecciones y por los efectos adversos limitantes de la dosis.

Fármacos utilizados en la infección por el VIH

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) acaba progresando hasta el síndrome de

inmunodeficiencia humana adquirida (sida). Actualmente, no hay fármacos que puedan evitar esta progresión, aunque hay muchos fármacos ya comercializados y otros en ensayos clínicos que retrasan la velocidad de progresión.

Hay varios lugares potenciales en los que actúan los fármacos antivirales en el ciclo replicativo del VIH-1 (v. fig. 11.8). Ya hemos comentado las cuatro clases principales de fármacos utilizadas en el tratamiento del VIH:

- Inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa, por ejemplo, zidovudina, impiden el alargamiento de la cadena de ADN y tienen un efecto inhibitorio competitivo sobre la transcriptasa inversa (v. fig. 11.8, punto 3).
- Inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa, por ejemplo, nevirapina, inactivan la transcriptasa inversa (v. fig. 11.8, punto 3).
- Inhibidores de la proteasa, por ejemplo, ritonavir, impiden el ensamblaje y la gemación del virus (v. fig. 11.8, punto 5).
- Inhibidores de la fusión, por ejemplo, enfuvirtida, impiden la infección de la célula, al evitar la fusión del VIH con la célula del huésped (v. fig. 11.8, punto 1).

Otros fármacos aprobados recientemente son los siguientes: raltegravir, un inhibidor de la integrasa VIH-1 que puede usarse para tratar la infección cuando el virus es resistente a otros fármacos o cuando se demuestra la persistencia de la replicación del virus. El maraviroc tiene indicaciones parecidas, pero bloquea la interacción entre el VIH-1 y el receptor CCR5 de quimiocinas en las células del huésped.

COMUNICACIÓN

El Dr. Hiroshimi, de 28 años de edad, acude con síntomas de tipo gripal persistentes de 3 semanas de evolución. Niega haber viajado al extranjero, pero admite haber mantenido relaciones sexuales sin protección el verano pasado con varios varones homosexuales. En la exploración, su temperatura es de 39 °C. Se le informa de la posibilidad de la infección por el VIH, y desea realizarse la prueba del VIH.

Dos años después, su recuento de linfocitos T CD4+ es bajo y la cifra del virus ha aumentado. Se toma la decisión de comenzar el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), consistente en zidovudina, lamivudina y nevirapina.

Ha acudido periódicamente a sus citas de seguimiento. Años más tarde, se le detectan anginas dolorosas. En la exploración, presenta placas blanquecinas aterciopeladas en la mucosa bucal y en la lengua. El patrón de la lengua es característico de una candidiasis oral. Se administra nistatina (un antifúngico) en enjuagues bucales, y se replantea su tratamiento antirretroviral.

Terapéutica farmacológica anti-VIH en el futuro

Los laboratorios de investigación de todo el mundo están estudiando varios procedimientos en busca de fármacos eficaces para tratar la infección por el VIH. Estos procedimientos son los siguientes:

- Fármacos que interrumpan la unión del VIH a las células del huésped, principalmente, a través de la proteína gp120 de la cubierta
- Fármacos diseñados específicamente para asfixiar el virus e impedir su entrada en las células
- Oligonucleótidos antisentido frente a porciones específicas del complemento del genoma vírico, que inhiben la transcripción y la replicación.

FÁRMACOS ANTIFÚNGICOS

Conceptos relativos a las infecciones por hongos

Los hongos son miembros del reino de microorganismos eucariotas que viven como saprofitos o parásitos. Algunas especies de hongos son patógenas para el hombre. Las infecciones por hongos se conocen como micosis y pueden ser superficiales, que afectan a la piel, uñas, pelo y mucosas, o sistémicas, que afectan a tejidos y órganos profundos.

Hay tres grupos principales de hongos que causan enfermedad en el hombre (fig. 11.9). La patogenia de las micosis es consecuencia de la producción de micotoxinas, de reacciones alérgicas o inflamatorias y de la invasión tisular. Las infecciones fúngicas oportunistas son causas importantes de enfermedad en los sujetos inmunodeprimidos.

Fármacos antifúngicos

Hay cuatro clases principales de fármacos antifúngicos:

- Macrólidos poliénicos
- Antifúngicos imidazoles
- Antifúngicos triazoles
- Otros antifúngicos.

Los lugares de acción de los fármacos antifúngicos se resumen en la figura 11.10.

Macrólidos poliénicos

Ejemplos de macrólidos poliénicos son los siguientes: anfoterizina B y nistatina.

Mecanismo de acción: los macrólidos poliénicos se unen al ergosterol en la membrana celular del hongo, formando poros a través de los cuales se pierden los componentes de la célula. Así se provoca un daño mortal (fig. 11.11). Estos fármacos son tóxicos selectivamente, porque el principal esterol de las células del hombre es el colesterol, no el ergosterol.

Via de administración: la anfoterizina B se administra por vía tópica y por vía intravenosa. La nistatina es demasiado tóxica para administrarse por vía intravenosa. No se absorbe en absoluto por vía oral y, por lo tanto, se aplica por vía tópica en forma de crema u óvulos vaginales, o en comprimidos que, al chuparse, liberan el fármaco en la mucosa oral.

Indicaciones: la anfoterizina es un antifúngico de amplio espectro que se utiliza en infecciones sistémicas potencialmente mortales. La nistatina se utiliza para suprimir la candidiasis de piel y mucosas (oral y vaginal).

Efectos adversos: fiebre, escalofríos y náuseas. A largo plazo, el tratamiento causa invariablemente daño renal. La nistatina puede causar sensibilización oral.

Notas terapéuticas: durante la administración de anfoterizina debe controlarse el aclaramiento de la creatinina para excluir el daño renal. La resistencia puede desarrollarse *in vivo* para la anfoterizina, pero no para la nistatina.

Imidazoles

Ejemplos de imidazoles son los siguientes: clotrimazol, miconazol y ketoconazol.

Mecanismo de acción: los imidazoles tienen un espectro de actividad amplio. Inhiben la síntesis de los lípidos fúngicos (especialmente, del ergosterol) en las membranas celulares. La interferencia con las enzimas oxidativas de los hongos da lugar a la acumulación de 14a-metil esteróles, que pueden alterar el enrollamiento de las cadenas acilo de los fosfolípidos, con lo que inhiben el crecimiento e

Fig. 11.9 Grupos principales de hongos que causan enfermedades en el ser humano.

Clase de hongo	Forma	Ejemplo	Enfermedad
Mohos	Micelios ramificados filamentosos	Dermatofitos, como género <i>Tinea</i> , <i>Aspergillus fumigatus</i>	Pie de atleta, tiña y otras micosis superficiales Aspergilosis pulmonar o diseminada
Levaduras verdaderas	Unicelulares (redondas u ovals)	<i>Cryptococcus neoformans</i>	Meningitis criptocócica e infecciones pulmonares en sujetos inmunodeprimidos
Hongos tipo levaduras	Parecidos a levaduras, pero también pueden formar filamentos largos (no ramificados)	<i>Candida albicans</i>	Candidiasis oral y vaginal, endocarditis y septicemia

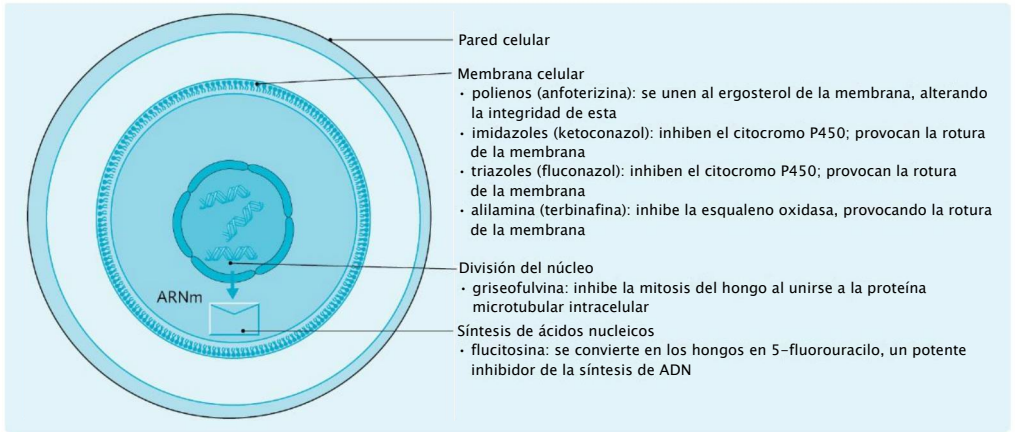


Fig. 11.10 Lugares de acción de los fármacos antifúngicos.

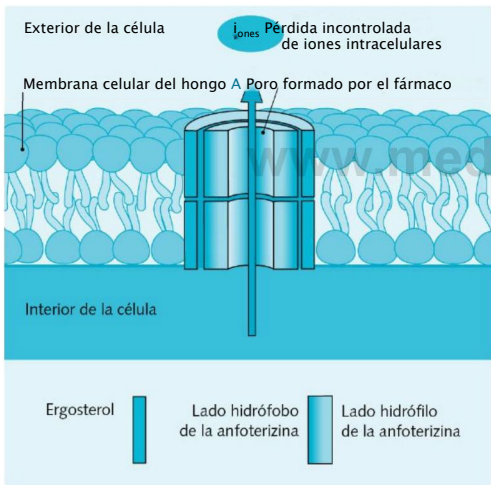


Fig. 11.11 Mecanismo de acción de los fármacos antifúngicos poliénicos.

interfieren con los sistemas enzimáticos vinculados a su membrana.

Vía de administración: intravenosa y tópica. El ketoconazol se administra por vía oral, ya que, a diferencia de los otros imidazoles, se absorbe bien por esta vía.

Indicaciones: candidiasis y micosis por dermatofitos. El miconazol también puede usarse por vía intravenosa como alternativa a la anfoterizina en las micosis diseminadas. Como el ketoconazol es activo por vía oral, puede usarse para las micosis sistémicas.

Efectos adversos: el uso tópico de los imidazoles no suele causar problemas. El uso del miconazol por vía intravenosa

está limitado a menudo por los efectos secundarios de náuseas, desfallecimiento y trastornos sanguíneos. El ketoconazol por vía oral puede causar hepatotoxicidad y depresión suprarrenal graves.

Notas terapéuticas: la resistencia a los imidazoles se desarrolla en raras ocasiones.

Triazoles

Ejemplos de triazoles son los siguientes: fluconazol e itraconazol.

Mecanismo de acción: los triazoles son similares a los imidazoles (v. anteriormente), aunque tienen una selectividad mayor frente a los hongos y provocan menos problemas endocrinológicos.

Vía de administración: oral.

Indicaciones: el fluconazol puede usarse en una amplia variedad de infecciones sistémicas y superficiales, como la meningitis criptocócica, ya que llega al líquido cefalorraquídeo en concentraciones altas. Las indicaciones del itraconazol son parecidas, aunque, a diferencia del fluconazol, se puede usar frente a *Aspergillus*.

Efectos adversos: náuseas, diarrea y erupción cutánea. El itraconazol es un fármaco bien tolerado, si bien pueden presentarse náuseas, cefaleas y dolor abdominal, pero no debe administrarse a pacientes con daño hepático.

Notas terapéuticas: la resistencia a los triazoles se desarrolla en raras ocasiones.

Otros antifúngicos

Allaminas

La terbinafina es un ejemplo de una alilamina.

Mecanismo de acción: la terbinafina impide la síntesis del ergosterol al inhibir la enzima esqualeno oxidasa, provocando la acumulación de esqualenos, lo que provoca la rotura de la membrana y la muerte celular. Es un fármaco lipófilo y penetra bien en los tejidos superficiales, como las uñas.

Vía de administración: oral y tópica.

Indicaciones: la terbinafina se ha introducido recientemente frente a infecciones por dermatofitos como la tiña, cuando el tratamiento oral es adecuado por la localización y la extensión de la infección.

Efectos adversos: náuseas leves, dolor abdominal y reacciones cutáneas. Se ha descrito la pérdida del gusto (agueusia).

Notas terapéuticas: la resistencia se desarrolla en raras ocasiones. Los ensayos clínicos iniciales con terbinafina demuestran unas tasas de curación clínica y micológica impresionantes.

Flucitósina

Mecanismo de acción: la flucitósina entra en las células fúngicas, pero no en las humanas, y se convierte en 5-fluorouracilo, un inhibidor potente de la síntesis de ADN.

Vía de administración: intravenosa.

Indicaciones: la flucitósina es más activa frente a levaduras y está indicada para la candidiasis sistémica y como adyuvante de la anfoterizina en los casos de meningitis criptocócica.

Efectos adversos: las náuseas y vómitos son frecuentes. Otros efectos secundarios poco frecuentes son los siguientes: hepatotoxicidad, pérdida del pelo y supresión de la médula ósea.

Notas terapéuticas: es necesario obtener semanalmente recuentos sanguíneos en los pacientes que reciben flucitósina, para vigilar la depresión de la médula ósea.

Griseofulvina

Mecanismo de acción: el mecanismo de acción de la griseofulvina no se conoce con detalle, pero probablemente interfiere con la formación de microtúbulos o la síntesis y polimerización de los ácidos nucleicos. Se concentra selectivamente en la queratina y, por lo tanto, es adecuada para tratar las micosis por dermatofitos.

Vía de administración: oral.

Indicaciones: griseofulvina es el fármaco de elección para las infecciones dermatofíticas diseminadas o intratables, cuando la vía tópica ha fracasado.

Efectos adversos: reacciones de hipersensibilidad, cefaleas, erupción cutánea y fotosensibilidad.

Notas terapéuticas: como la griseofulvina es fungostática más que fungicida, los regímenes de tratamiento son largos, llegando a varias semanas o meses. La griseofulvina es más eficaz en infecciones cutáneas que en las ungueales.

APUNTES Y SUGERENCIAS

Las micosis superficiales (p. ej., pie de atleta y candidiasis) son frecuentes y normalmente se tratan con facilidad mediante fármacos tópicos que tienen pocos efectos adversos. Las micosis profundas son poco frecuentes (excepto en sujetos inmunodeprimidos), pero pueden ser graves e incluso mortales a pesar del tratamiento con fármacos sistémicos, que, a menudo, tienen efectos adversos.

FÁRMACOS ANTIPROTOZOARIOS

(Conceptos de la infección por protozoos)

Los protozoos son miembros de un *filum* de microorganismos unicelulares, algunos de los cuales son parásitos patógenos en el hombre, que causan varias enfermedades con importancia médica y global. Los protozoos parasitarios se reproducen dentro del organismo del huésped y se dividen, normalmente, en cuatro subgrupos de acuerdo con su tipo de movilidad (fig. 11.12).

Fig. 11.12 Clasificación de las especies de protozoos médicamente importantes que causan enfermedad en el ser humano.

Subtipo	Características definitorias	Especies médicamente importantes	Enfermedad
Amebas (<i>sarcomodina</i>)	Movimiento ameboide con pseudópodos	<i>Entamoeba histolytica</i>	Amebiasis (disentería amebiana)
Flagelados (<i>mastigophora</i>)	Flagelos que producen un movimiento de látigo	<i>Giardia lamblia</i> <i>Trichomonas vaginalis</i> Género <i>Leishmania</i> Género <i>Trypanosoma</i>	Giardiasis Vaginitis por tricomonas Leishmaniasis Tripanosomiasis (enfermedad del sueño y enfermedad de Chagas)
Ciliados (<i>ciliophora</i>)	Los cilios se mueven para producir el movimiento	-	-
Esporozoos (clase <i>Sporozoa</i>)	Sin órganos locomotores en la etapa adulta	Género <i>Plasmodium</i>	Malaria

Malaria

La malaria (o paludismo) es responsable de 2 millones de muertes al año y 200 millones de personas en todo el mundo están infectadas. La malaria se debe a cuatro especies de parásitos plasmidios que se transmiten por las hembras de los mosquitos anofeles.

Los fármacos antipalúdicos actúan sobre diferentes fases del ciclo vital del parásito (fig. 11.13). Este ciclo vital discurre de la siguiente forma:

- Cuando un mosquito infectado pica a una persona para alimentarse, inyecta a la vez esporozoítos en el torrente sanguíneo desde sus glándulas salivales.
- Los esporozoítos penetran con rapidez en el hígado, donde se transforman y crecen, formando esquizontes tisulares que contienen grandes cantidades de merozoítos. En el caso de *Plasmodium vivax* y *P. ovale*, algunos esquizontes pueden permanecer latentes en el hígado durante años (hipnozoítos), antes de romperse y causar una recidiva.
- Después de 5-20 días se produce la rotura de una gran cantidad de esquizontes, liberándose miles de merozoítos que invaden los eritrocitos circulantes y se multiplican dentro de la célula.
- Los eritrocitos del huésped se rompen, provocando la liberación de más merozoítos que invaden y destruyen más eritrocitos. Este ddo de invasión y destrucción provoca los episodios de escalofríos y fiebre que caracterizan la malaria.
- Algunos merozoítos evolucionan a gametocitos. Si son ingeridos por un mosquito al picar, cuando se alimenta, el insecto se infecta y se completa el ciclo.

APUNTES Y SUGERENCIAS

Para comprender el mecanismo y el lugar de acción de los fármacos antipalúdicos, es necesario conocer bien el ciclo vital del plasmidio.

Las características clínicas y la gravedad de la malaria dependen de la especie del parásito y del estado inmunitario de la persona infectada. La malaria clínicamente importante es menos frecuente en adultos que siempre han vivido en áreas endémicas, ya que se desarrolla una inmunidad parcial.

Los cuatro tipos de plasmidio que causan malaria son los siguientes:

- *P. falciparum*: muy extendido, causa la malaria terciaria maligna (fiebre cada tercer día). No hay una fase exoeritrocitaria, de manera que no se producen recidivas si se erradican las formas eritrocitarias.
- *P. vivax*: muy extendido, causa la malaria terciaria recidivante benigna. Las formas exoeritrocitarias pueden persistir en el hígado durante años y causar recidivas.
- *P. malariae*: poco frecuente, causa la malaria cuartana benigna (fiebre cada cuarto día). No existe estadio exoeritrocitario, de manera que no se producen recidivas si se erradican las formas eritrocitarias.
- *P. ovale*: principalmente, en África, causa una forma poco frecuente de malaria recidivante benigna. Las formas

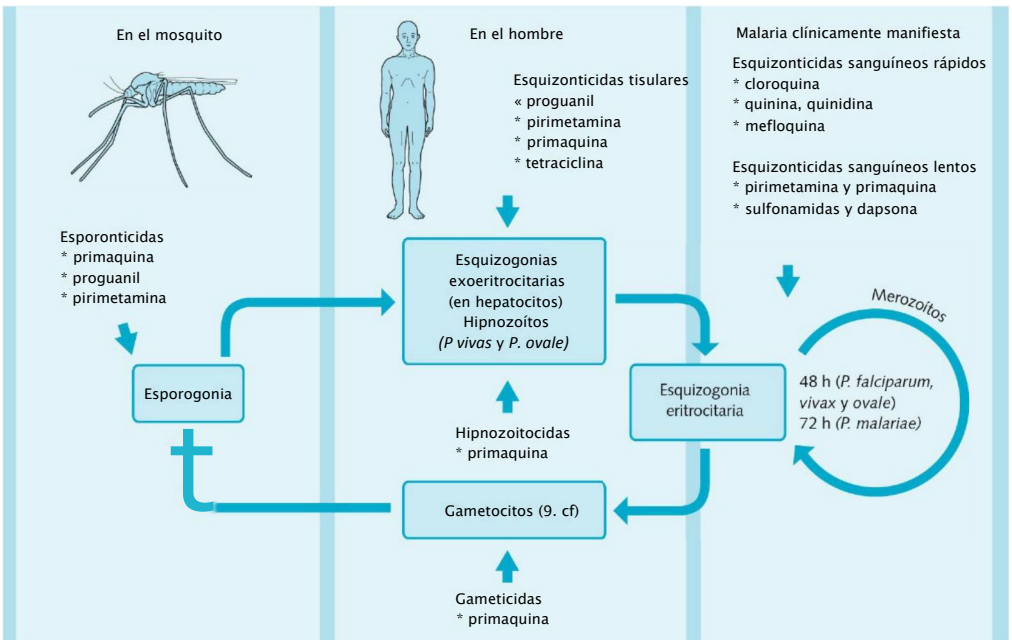


Fig. 11.13 Ciclo biológico del parásito de la malaria y lugares de acción de los fármacos quimioterápicos.

exoeritrocitarias pueden persistir en el hígado durante años y causar recidivas.

Quimioterapia antipalúdica

Los fármacos antipalúdicos se clasifican normalmente según las fases del ciclo del parásito sobre las que ejercen su acción (v. fig. 11.13). Se usan para proteger frente a la malaria, lograr su curación o evitar su transmisión.

Uso profiláctico

Los objetivos del uso profiláctico es prevenir la aparición de la infección en una persona previamente sana que sufre una exposición potencial de riesgo.

La profilaxis supresora implica el uso de esquizotónicas sanguíneas para prevenir las crisis agudas. La profilaxis causal, consiste en usar esquizotónicas tisulares o fármacos frente al porozoíto, para prevenir que el parásito se asiente en el hígado.

Uso curativo (terapéutico)

Los fármacos antipalúdicos pueden usarse con fines curativos (en terapéutica) frente a una infección establecida.

El tratamiento supresor pretende controlar las crisis agudas, normalmente con esquizotónicas sanguíneas; el tratamiento radical pretende matar las formas latentes en el hígado, normalmente con un hipnozotónica, para prevenir la recidiva de la malaria.

Fármacos antipalúdicos

4-aminoquinolinas

La cloroquina es un ejemplo de una 4-aminoquinolina.

Mecanismo de acción: la cloroquina es un esquizotónica sanguínea de acción rápida (v. fig. 11.13). Se concentra 100 veces en los eritrocitos parasitados por plasmodios, como consecuencia de la presencia de ferriprotoporfirina IX, un producto de degradación de la digestión de la hemoglobina por los parásitos, que actúa como receptor de la cloroquina. Se desconoce cómo las concentraciones altas de cloroquina matan a los parásitos; posiblemente, se inhiba la digestión de la hemoglobina.

Vía de administración: oral. En las infecciones graves por *falciparum* se pueden administrar inyecciones o perfusiones.

Indicaciones: quimioprofilaxis supresora y tratamiento de cepas sensibles de *Plasmodium*.

Efectos adversos: náuseas, vómitos, cefalea, erupción cutánea y, en raras ocasiones, efectos neurológicos.

Notas terapéuticas: la cloroquina se considera segura en mujeres gestantes. Controla con rapidez la fiebre (24-48 h), pero no puede producir una curación radical duradera en las infecciones por cepas de *P. vivax* y *P. ovale*, ya que no actúa sobre los hipnozoítos.

En la mayoría de las regiones, *P. falciparum* es resistente a cloroquina y se necesita una quimioprofilaxis combinada con antifolatos (v. más adelante).

Quinolinometanoles

Ejemplos de quinolinometanoles son los siguientes: quinina y mefloquina.

Mecanismo de acción: los quinolinometanoles son esquizotónicas sanguíneas de acción rápida (v. fig. 11.13). No se conocen los detalles del modo de acción de los quinolinometanoles, pero, igual que la cloroquina, se sabe que se unen a un producto de la digestión de la hemoglobina.

Vía de administración: la quinina se administra por vía oral o mediante perfusión a velocidad controlada en los casos graves. La mefloquina solo se administra por vía oral.

Indicaciones: la quinina es el fármaco de elección para el tratamiento de la crisis clínica aguda de malaria por *P. falciparum* resistente a cloroquina. La mefloquina es eficaz frente a todas las especies de malaria, incluido *P. falciparum* resistente a múltiples fármacos, y también puede usarse para la quimioprofilaxis.

Efectos adversos: la quinina puede causar acúfenos, cefaleas, náuseas, visión borrosa, hipoglucemia y, en raras ocasiones, trastornos sanguíneos. La sobredosis da lugar a una hipotensión profunda debida a una vasodilatación periférica y a depresión miocárdica (v. capítulo 2). La quinina es segura en el embarazo.

La mefloquina puede causar náuseas, vómitos, molestias digestivas e hipotensión postural. En raras ocasiones puede presentarse una afección neurológica aguda. La mefloquina puede causar anomalías fetales.

Notas terapéuticas: los quinolinometanoles se utilizan en combinación con otros fármacos como sulfamidas o tetraciclinas.

Antifolatos

Ejemplos de antifolatos son los fármacos tipo 1, como sulfamidas y dapsona, y tipo 2, como pirimetamina y proguanilo. Ambos tipos son útiles.

Mecanismo de acción: los antifolatos son de acción lenta (en comparación con la cloroquina, la quinina y la mefloquina), y se comportan como esquizotónicas sanguíneas, esquizotónicas tisulares y esporonticidas. Estos fármacos inhiben la formación de compuestos de folato y, por lo tanto, inhiben la síntesis de ADN y la división celular. Afectan a todas las etapas de crecimiento del parásito.

Las sulfamidas y la dapsona se conocen como antifolatos tipo 1. Compiten con el ácido paraaminobenzoico por la enzima dihidropteroato sintetasa, que se encuentra solo en los parásitos.

El proguanil y la pirimetamina se conocen como antifolatos de tipo 2. Inhiben selectivamente la dihidrofolato reductasa del parásito.

Ambos grupos de fármacos actúan en la misma vía metabólica, pero en lugares diferentes; se utilizan en combinación, ya que su bloqueo sinérgico es más potente que el de cualquiera de ellos por separado.

Vía de administración: oral.

Indicaciones: los antifolatos se utilizan en combinación con la quimioprofilaxis etiológica de la malaria o en combinación con quinina para el tratamiento de la malaria aguda resistente a la cloroquina.

Efectos adversos: los antifolatos no tienen prácticamente efectos secundarios si se utilizan en dosis terapéuticas. En dosis tóxicas, los antifolatos tipo 2 pueden inhibir la dihidrofolato reductasa de mamíferos y provocan una

anemia megaloblástica. En ocasiones producen exantemas.

Notas terapéuticas: la combinación más frecuente para quimioprolifaxis es la siguiente: cloroquina más pirimetamina con una sulfamida o dapsona.

8-aminoquinolinas

La primaquina es un ejemplo de una 8-aminoquinolina.

Mecanismo de acción: la primaquina es hipnozotónica y gametocida. Se desconoce su mecanismo de acción, pero puede causar daño oxidativo en el parásito. Es eficaz frente a las etapas de la malaria sin crecimiento, es decir, hipnozoítos y gametocitos (v. fig. 11.13).

Vía de administración: oral.

Indicaciones: la primaquina se utiliza para la curación radical de la malaria recidivante (*P. ovale* y *P. vivax*) y para la prevención de la transmisión del *P. falciparum*.

Contraindicaciones: embarazo.

Efectos adversos: náuseas, vómitos y depresión de la médula ósea. Puede producir hemólisis intravenosa en personas con déficit de glucosa 6-fosfato.

Notas terapéuticas: la primaquina se utiliza normalmente en combinación con cloroquina. La aparición de resistencia es poco frecuente.

Artemisina

La artemisina se administra junto con el antipalúdico lufemfantrina, ya que juntos son mucho más eficaces que cualquiera de ellos por separado. Existe un efecto sinérgico.

Mecanismo de acción: la estructura peróxido (trioxano) es la responsable de su actividad esquizotónica sanguínea frente al *Plasmodium*, incluidas las cepas multirresistentes de *P. falciparum*.

Vía de administración: oral.

Indicaciones: tratamiento de la malaria no complicada por *P. falciparum*.

Contraindicaciones: lactancia materna, insuficiencia cardíaca congestiva, intervalo Q-T largo congénito y arritmias.

Efectos adversos: náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, mareos, artralgia y mialgia.

COMUNICACIÓN

El Sr. Mallory, un estudiante de 25 años, acude con fiebre de 4 días de evolución (40 °C), malestar general, sensación de frío intenso y tiritona seguida por sudoración profusa. Dice no haber mantenido contactos homosexuales, relaciones sexuales sin protección o consumo de sustancias por vía intravenosa. Ha vuelto de Nigeria hace 3 semanas y completó su tratamiento profiláctico frente a la malaria con proguanil y atovaquona. En la exploración, no tiene buen aspecto. Su pulso es de 98 latidos por minuto, con una presión arterial de 132/72 mmHg. No se auscultan soplos cardíacos. No se detectan adenopatías.

Los análisis de sangre demuestran un aumento de la bilirrubina con enzimas hepáticas normales, anemia leve y cifra de plaquetas baja. El estudio con el microscopio óptico de un frotis de sangre teñido con Giemsa demuestra la presencia de, aproximadamente, el 1 % de los eritrocitos infectados con el parásito *Plasmodium*.

Se mantiene bien hidratado y recibe quinina oral durante 7 días, después de lo cual desaparece la fiebre y comienza a mejorar.

Tratamiento de otras infecciones por protozoos

Amebiasis

La disentería amebiana se debe a la infección por *Entamoeba histolytica*, que se ingiere en forma de quistes. La disentería es consecuencia de la invasión de la pared intestinal por el parásito. En ocasiones, el microorganismo se enquistaba en el hígado, formando abscesos.

El metronidazol (v. pág. 174) es el fármaco de elección para la disentería amebiana invasiva aguda, mata los trofozoítos, aunque no tiene actividad frente a las formas quísticas. Para tratar la amebiasis, también se utilizan la diloxanida y el tinidazol.

Giardiasis

La giardiasis es una infección intestinal causada por el flagelado *Giardia lamblia*. La infección se produce después de ingerir agua o alimentos contaminados, y se presenta con flatulencia y diarrea.

El metronidazol (v. pág. 174) es el fármaco de elección para la giardiasis.

Vaginitis por tricomonas

La vaginitis por tricomonas se debe al flagelado *Trichomonas vaginalis*. Se trata de una enfermedad inflamatoria de transmisión sexual de la vagina femenina y, en ocasiones, de la uretra masculina.

El metronidazol es el fármaco de elección para la vaginitis por tricomonas.

Tripanosomiasis y leishmaniasis

Tripanosomiasis

La tripanosomiasis africana (enfermedad del sueño) y la tripanosomiasis sudamericana (enfermedad de Chagas) de deben a distintas especies del flagelado tripanosoma.

Los insertos vectores introducen los parásitos en el huésped humano, donde se reproducen, provocando brotes de parasitemia y fiebre. Las toxinas liberadas provocan daños en los órganos. En la enfermedad del sueño se daña el SNC, y en la enfermedad de Chagas, el corazón, el hígado, el bazo, los huesos y el intestino.

El fármaco suramina mata el parásito de la tripanosomiasis africana, posiblemente debido a su capacidad de inhibir reversiblemente varias enzimas (en el huésped y en el parásito). Sin embargo, no penetra en el SNC y, por lo tanto, su uso se limita a las etapas iniciales de la tripanosomiasis.

El melarsoprol se utiliza para tratar la forma tardía de la tripanosomiasis africana, que afecta al SNC. Puede actuar inactivando la piruvato cinasa, una enzima fundamental para el metabolismo de los tripanosomas.

Para tratar la tripanosomiasis americana se utilizan nifurtimox y benznidazol, si bien no se conoce bien su papel en la fase crónica. Los fármacos generan superóxido y otras especies reactivas de oxígeno, pero se desconoce si esta liberación forma parte de su mecanismo de acción.

Leishmaniasis

El género *Leishmania* está constituido por parásitos flagelados que se transmiten mediante el vector mosca de la arena, y que adoptan una forma no flagelada intracelular que reside dentro de los macrófagos de las personas a las que infectan. La clínica varía desde infecciones cutáneas simples que se resuelven a formas sistémicas viscerales con hepatomegalia, esplenomegalia, anemia y fiebre.

La leishmaniasis puede tratarse normalmente con estibogluconato, un compuesto antimonial trivalente que reacciona con los grupos tiol y reduce la producción de adenosintrifosfato (ATP) en el parásito.

APUNTES Y SUGERENCIAS

La profilaxis y el tratamiento de la tripanosomiasis y la leishmaniasis es difícil, y su eficacia es variable. Los fármacos utilizados son tóxicos y peligrosos en general, por lo que es esencial tener un conocimiento especializado.

Neumonía por *Pneumocystis*

La neumonía por *Pneumocystis* se asocia principalmente a la infección por el VIH y, en la actualidad, se considera una enfermedad definitoria de sida. El agente infeccioso *Pneumocystis jiroveci* (antes llamado *Pneumocystis carinii*) no es realmente un protozoo, aunque presenta similitudes con los protozoos y los hongos, por lo que es difícil de clasificar.

Los signos y síntomas de la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* son parecidos a los de otras neumonías, pero el cultivo no es posible y el microorganismo debe visualizarse mediante observación directa con el microscopio.

La administración de cotrimoxazol (trimetoprim y sulfametoxazol) en dosis altas por vía oral o parenteral es el tratamiento de elección, con la administración parenteral de pentamidina como alternativa.

FÁRMACOS ANTIHELMÍNTICOS

APUNTES Y SUGERENCIAS

Todos los fármacos antihelmínticos que se describen en este capítulo se administran por vía oral.

Conceptos de infección por helmintos

La palabra helminto deriva del griego *helmins*, que significa lombriz. Por lo tanto, los fármacos antihelmínticos son aquellos que actúan contra las lombrices parasitarias.

Los tres grupos de helmintos que parasitan al hombre son los siguientes:

- Cestodos (tenias)
- Nematodos (áscaris)
- Tremátodos.

En la figura 11.14 se resumen las infecciones por helmintos médicamente importantes y los fármacos principales utilizados en su tratamiento.

Fármacos antihelmínticos

Para ser eficaz, un fármaco antihelmíntico debe ser capaz de penetrar en la cutícula de la lombriz o debe acceder a su tubo digestivo, de manera que ejerza su efecto farmacológico sobre la fisiología del helminto.

Los fármacos antihelmínticos actúan sobre las lombrices parasitarias a través de distintos mecanismos, como los siguientes:

- Dañando o matando directamente a la lombriz
- Paralizando a la lombriz
- Dañando la cutícula de la lombriz, de manera que las defensas del huésped, como la digestión y el rechazo inmunitario, puedan eliminarla
- Interfiriendo con el metabolismo de la lombriz.

Dado que existe una gran diversidad entre las diversas clases de helmintos, los fármacos que son muy eficaces frente a una especie de lombriz son a menudo ineficaces frente a otras especies.

Niclosamida

Mecanismo de acción: la niclosamida, un derivado de la salicilamida, es el fármaco más utilizado en las infestaciones por tenias. Bloquea la captación de glucosa en concentraciones altas, dañando irreversiblemente el escólex (el extremo de inserción) de la tenia, y provocando su liberación y expulsión. Es un fármaco seguro y selectivo, ya que se absorbe muy poco en el tubo digestivo.

Vía de administración: oral.

Indicaciones: infestación por tenias (v. fig. 11.14).

Efectos adversos: molestias digestivas leves.

Fig. 11.14 Clasificación de las infecciones por helmintos médicamente importantes y principales fármacos utilizados en su tratamiento.

	Especie de helminto	Fármacos usados en su tratamiento
Cestodos		
Tenia de la vaca	<i>Taenia saginata</i>	Nidosamida, praziquantel
Tenia del cerdo	<i>Taenia solium</i>	Nidosamida, praziquantel
Tenia del pescado	<i>Diphyllobothrium latum</i>	Nidosamida, praziquantel
Tenia hidatídica	<i>Echinococcus granulosus</i>	Albendazol
Nematodos		
Especies intestinales		
Oxiuros comunes	<i>Ascaris lumbricoides</i>	Mebendazol, piperazina
Áscaris/oxiuros	<i>Enterobius vermicularis</i>	Mebendazol, piperazina
Áscaris (EE. UU.)	<i>Strongyloides stercoralis</i>	Tiabendazol, albendazol
Tricocéfalos	<i>Trichuris trichiura</i>	Mebendazol
Anquilostomas	<i>Necator americanus</i>	Mebendazol
	<i>Ankylostoma duodenale</i>	Mebendazol
Especies tisulares		
Triquina	<i>Trichinella spiralis</i>	Tiabendazol
Dracunculiasis (gusano de Guinea)	<i>Dracunculus medinensis</i>	Metro n idazol*
Filarias	<i>Wuchereria bancrofti</i>	Dietilcarbamazina
	<i>Loa loa</i>	Dietilcarbamazina
	<i>Brugia malayi</i>	Dietilcarbamazina
	<i>Onchocerca volvulus</i>	Ivermectina
Tremátodos		
Sanguíneos/esquistosomas	<i>Schistosoma japonicum</i>	Praziquantel
	<i>Schistosoma mansoni</i>	Praziquantel
	<i>Schistosoma haematobium</i>	Praziquantel

* Véase página 187.

Notas terapéuticas: los parientes deben mantenerse en ayunas antes del tratamiento con nidosamida. Se pueden añadir purgantes que expulsan los segmentos de la lombriz muerta (proglótides), pero, probablemente, no son necesarios, porque la lombriz se puede digerir después de la acción del fármaco.

Praziquantel

Mecanismo de acción: el praziquantel aumenta la permeabilidad de la membrana plasmática del helminto al calcio. En concentraciones bajas, provoca contracción y parálisis espástica, y en concentraciones mayores, provoca la vesiculación y la vacuolización del tegumento de la lombriz.

Vía de administración: oral.

Indicaciones: el praziquantel es el fármaco de elección para todas las infecciones por esquistosomas (v. fig. 11.14) y en las cisticercosis (una afección poco frecuente causada por cestodos que se debe al enquistamiento de las larvas de la *Taenia solium* en los órganos del paciente).

Efectos adversos: molestias digestivas leves, cefalea y mareos, poco después de la administración.

Notas terapéuticas: el praziquantel debe tomarse después de las comidas, tres veces al día, durante 2 días solamente.

Piperazina

Mecanismo de acción: la piperazina es un bloqueante neuromuscular reversible que causa una parálisis flácida

en las lombrices, permitiendo su expulsión por acción del peristaltismo gastrointestinal. Su efecto sobre el huésped es muy pequeño.

Vía de administración: oral.

Indicaciones: la piperazina se utiliza para las infestaciones digestivas por áscaris y oxiuros.

Efectos adversos: puede producir molestias digestivas y efectos neurotóxicos (mareos).

Notas terapéuticas: una sola dosis de piperazina es normalmente eficaz para tratar la infección por áscaris; la infestación por oxiuros puede requerir un ciclo más prolongado (7 días).

Benzimidazoles

Ejemplos de benzimidazoles son los siguientes: mebendazol, tiabendazol y albendazol.

Mecanismo de acción: los benzimidazoles se unen con una gran afinidad a los dímeros tubulina, impidiendo así la polimerización de los microtúbulos. La despolimerización posterior provoca la rotura completa del microtúbulo.

La selectividad de los benzimidazoles se debe a que son 250-400 veces más potentes en los helmintos que en los tejidos de los mamíferos. El proceso tarda tiempo en hacer efecto y es posible que la lombriz no se expulse durante días.

Vía de administración: oral.

Indicaciones: los benzimidazoles se utilizan para el tratamiento de la hidatidosis y para gran cantidad de infestaciones por nematodos (v. fig. 11.14).

Contraindicaciones: los benzimidazoles no deben administrarse a mujeres gestantes, ya que son teratogénos y embriotóxicos.

Efectos adversos: molestias digestivas ocasionales. El tiabendazol provoca molestias digestivas más frecuentes, cefalea y mareos. En pocas ocasiones produce hepatotoxicidad grave.

Notas terapéuticas: los regímenes posológicos de los benzimidazoles varían desde una dosis única para la infestación por oxiuros hasta varias dosis durante 5 días para la triquinosis.

Dietilcarbamazina

Mecanismo de acción: se desconoce la forma exacta en que la dietilcarbamazina ejerce su efecto filaricida. Se ha propuesto que daña o modifica los parásitos de tal forma

que los hace más sensibles a las defensas inmunitarias del huésped.

La dietilcarbamazina mata las microfilarias en la circulación periférica y las lombrices adultas en los vasos linfáticos.

Vía de administración: oral.

Indicaciones: la dietilcarbamazina es el fármaco de elección para la filariasis linfática causada por *Wucheria bancrofti*, *Loa loay* y *Brugia malayi* (v. fig. 11.14).

Efectos adversos: molestias digestivas, cefalea y apatía.

El material procedente de las lombrices dañadas y muertas provoca efectos secundarios alérgicos, como reacciones cutáneas, adenopatías, mareos y taquicardia, que duran entre 3 y 7 días.

Notas terapéuticas: para reducir la liberación brusca del material peligroso procedente de la lombriz muerta, se empieza con una dosis inicial baja de dietilcarbamazina, que se aumenta y se mantiene después durante 21 días.

Ivermectina

Mecanismo de acción: la ivermectina inmoviliza la tenia *Onchocerca volvulus* al causar parálisis tónica del sistema muscular periférico. Para ello, potencia el efecto del ácido γ -aminobutírico en la unión neuromuscular de la lombriz.

Vía de administración: oral.

Indicaciones: La ivermectina es el fármaco de elección para *Onchocerca volvulus*, que causa la ceguera del río, y puede ser el fármaco más eficaz para la infección crónica por *Strongyloides* (v. fig. 11.14).

Efectos adversos: irritación ocular, cambios transitorios en el electrocardiograma y somnolencia. La reacción inmunitaria inmediata a las microfilarias muertas (reacción de Mazzotti) puede ser grave.

Levamisol

Mecanismo de acción: el levamisol estimula los receptores nicotínicos en la unión neuromuscular y da lugar a una parálisis espástica, con la expulsión de las lombrices en las heces.

Vía de administración: oral.

Indicaciones: tratamiento de elección para la infección por *Ascaris lumbricoides* (v. fig. 11.14).

Efectos adversos: náuseas y vómitos leves.

Objetivos

Deberías ser capaz de:

- Comprender el proceso del cáncer y el ciclo celular
- Conocer las diferentes clases de fármacos que se utilizan para tratar el cáncer y cómo sus mecanismos de acción consiguen efectos tanto beneficiosos como adversos.

CONCEPTOS DE QUIMIOTERAPIA ONCOLÓGICA

Cáncer

Los cánceres son neoplasias (crecimientos nuevos) malignas. A pesar de su variabilidad, los cánceres comparten las siguientes características:

- Proliferación descontrolada
- Invasividad local
- Tendencia a la diseminación (metástasis)
- Cambios de algunos aspectos de la morfología y conservación de otras características de la célula original.

Los cánceres son responsables del 20-25% de las muertes en el mundo occidental. Para intentar curarlos o paliarlos se utilizan tres métodos principales: cirugía, radioterapia y quimioterapia. Estos métodos no son mutuamente excluyentes y a menudo se aplican combinados, por ejemplo, quimioterapia adyuvante después de la extracción quirúrgica de un tumor.

APUNTES Y SUGERENCIAS

La quimioterapia adyuvante se administra después del tratamiento con éxito de un cáncer cuando no se encuentra enfermedad residual, como profilaxis frente a su reaparición (recidiva).

Quimioterapia

La quimioterapia oncológica consiste en administrar fármacos que inhiben la velocidad de crecimiento o que matan las células cancerosas, a la vez que ejercen efectos mínimos o ninguno sobre las células no neoplásicas.

De una forma parecida a la acción de la quimioterapia antimicrobiana, los fármacos anticancerosos ideales se dirigen preferentemente a las células malignas respecto a las no malignas. Esto se consigue explotando las diferencias moleculares entre ellos.

COMUNICACIÓN

El Sr. Collins es un transportista de 60 años que acude con antecedentes de 6 semanas de rectorragia y diarrea (normalmente es más bien estreñido). También admite que tiene menos apetito y una pérdida de peso importante, y se siente cansado. Se le deriva para una colonoscopia, que demuestra un crecimiento anómalo en el colon descendente. La biopsia demuestra un adenocarcinoma de colon. En las TC obtenidas para la estadificación no se observan otras áreas de enfermedad. Se realiza una resección quirúrgica del tumor y después recibe quimioterapia adyuvante, consistente en seis ciclos de 5-fluorouracilo.

La diferencia más llamativa entre las células cancerosas y las no cancerosas es la aceleración de su velocidad de división celular. Este sigue siendo el objetivo principal de la intervención terapéutica en estos momentos, si bien se están desarrollando fármacos nuevos que reconocen otras diferencias moleculares.

Las técnicas de quimioterapia que se utilizan actualmente son las siguientes:

- Terapia citotóxica, que es el procedimiento principal
- Terapia hormonal
- Inmunoterapia.

Los cánceres difieren en su sensibilidad a la quimioterapia, desde los más sensibles (p. ej., linfomas y carcinomas testiculares), en los que se puede conseguir la curación clínica completa, a los resistentes (tumores sólidos en general, por ejemplo, colorrectales y carcinoma epidermoide de células bronquiales).

El diagnóstico de un cáncer comporta un impacto social y emocional muy importante. La caída del pelo y los vómitos son los motivos principales de preocupación para los pacientes, más que cualquier otro efecto secundario potencialmente grave de la quimioterapia. Las náuseas y vómitos deben tomarse muy en serio en el tratamiento del cáncer, ya que pueden tener un efecto devastador en la calidad de vida. Los fármacos antieméticos se comentan en el capítulo 8.

QUIMIOTERAPIA CITOTÓXICA

Mecanismos de acción

La mayoría de los fármacos citotóxicos afectan a la síntesis del ADN. Se pueden clasificar de acuerdo con su lugar de acción en el proceso de la síntesis del ADN dentro de la

célula cancerosa (fig. 12.1), es decir, los fármacos citotóxicos son más activos sobre las células (tanto normales como malignas) mientras están en su ciclo activo o en proliferación, y menos activos sobre las células que no se dividen.

Algunos fármacos solo son efectivos matando las células durante períodos específicos del ciclo celular en curso, y se conocen como fármacos específicos de fase (fig. 12.2). Otros son citotóxicos en las células durante todo el ciclo celular en

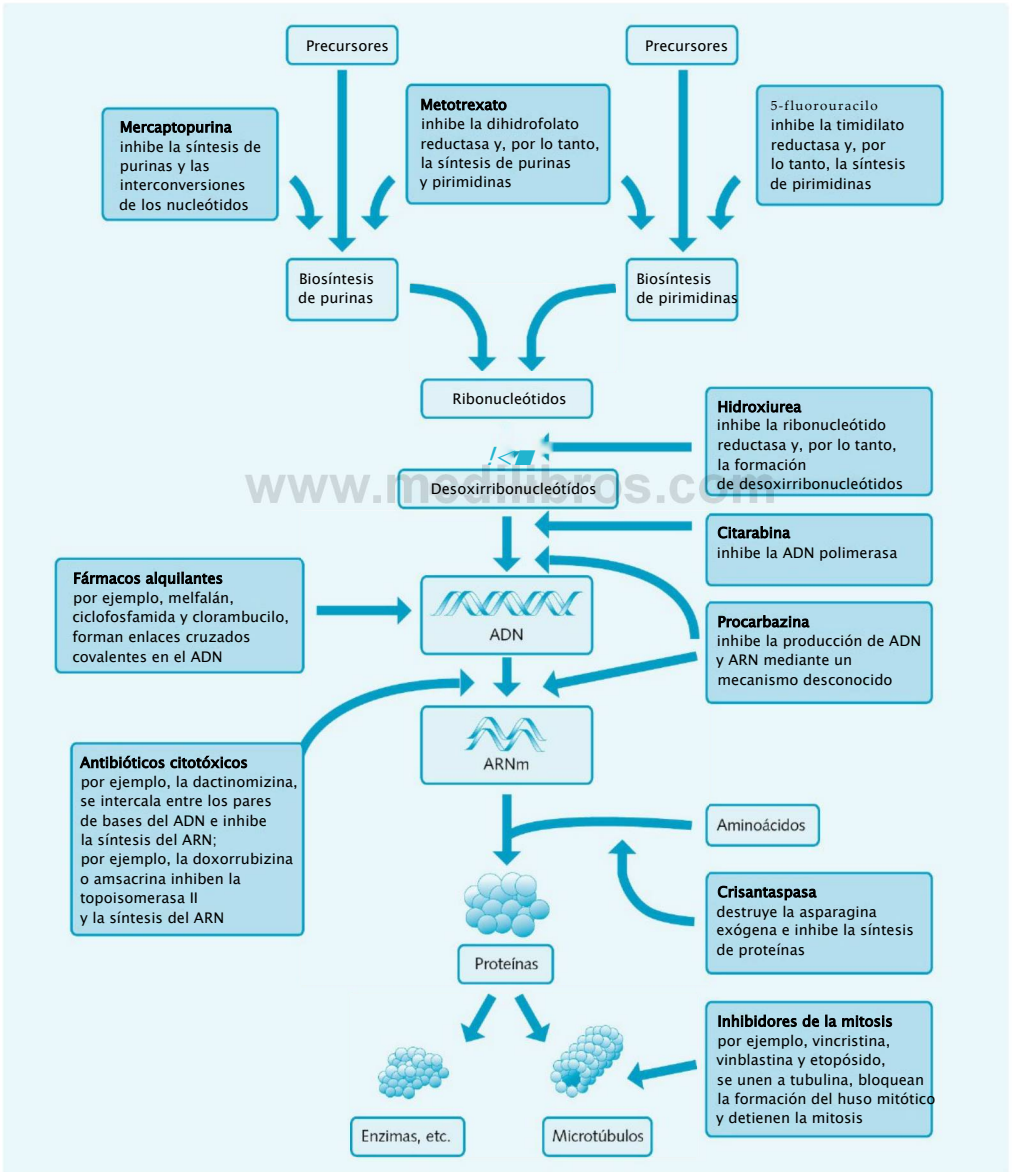


Fig. 12.1 Lugares de acción de los fármacos citotóxicos que actúan sobre las células en división.

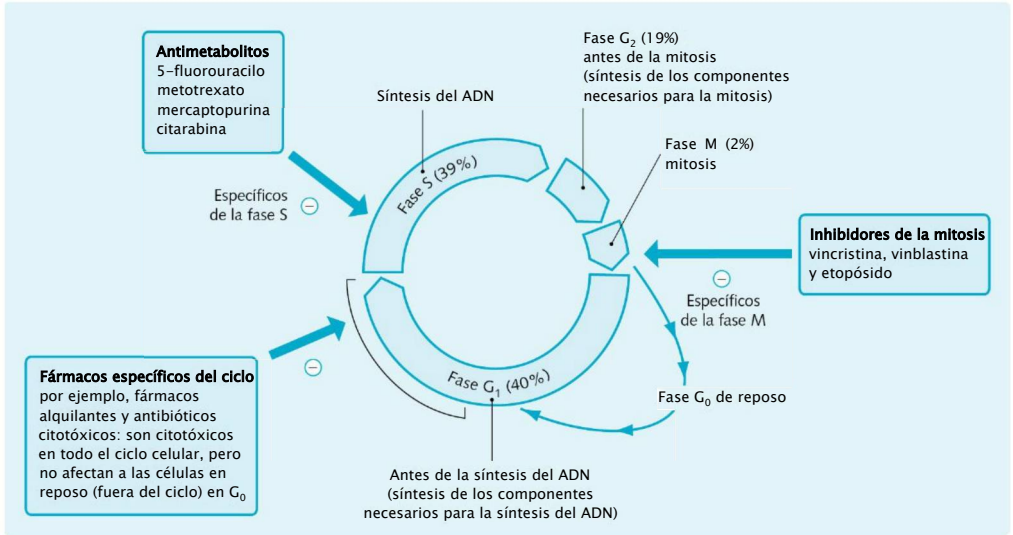


Fig. 12.2 Ciclo celular y lugares de acción de los fármacos específicos de fase.

curso (p. ej., los fármacos alquilantes), y se conocen como fármacos específicos del ciclo.

Selectividad

Los fármacos citotóxicos no son tóxicos específicamente para las células cancerosas y la selectividad que muestran es marginal en el mejor de los casos.

Los fármacos citotóxicos afectan a todos los tejidos que se dividen, tanto normales como malignos, y, por lo tanto, es probable que produzcan efectos secundarios generales (v. fig. 12.4). Los efectos secundarios de los fármacos citotóxicos están relacionados, principalmente, con la inhibición de la división de las células no cancerosas del huésped, en el intestino, la médula ósea, el aparato reproductor y el sistema inmunitario.

En algunos cánceres podemos encontrar una selectividad relativa, ya que:

- En los tumores malignos hay una proporción mayor de células en fase de proliferación respecto a los tejidos normales
- Las células normales parecen recuperarse de la inhibición producida por la quimioterapia más deprisa que algunas células cancerosas
- El ciclo celular sincronizado puede hacer que las células sean vulnerables a los fármacos citotóxicos durante periodos concretos.

Conocer estos principios y saber que los fármacos citotóxicos eliminan una fracción constante de células, y no un número constante, permite establecer las bases de las pautas de administración de la quimioterapia (fig. 12.3).

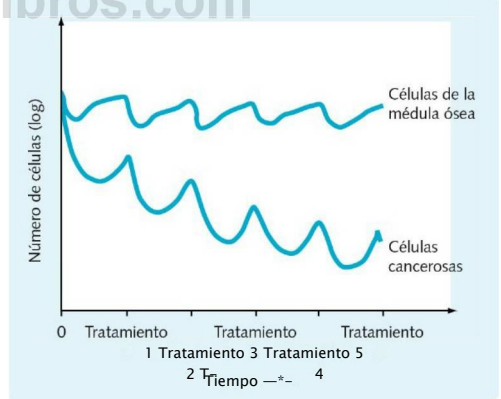


Fig. 12.3 Pauta de administración teórica de fármacos citotóxicos anticancerosos, que permite la recuperación de los tejidos normales.

Resistencia a los fármacos citotóxicos

La resistencia genética a los fármacos citotóxicos puede ser propia de la célula cancerosa o puede adquirirse durante la quimioterapia, como consecuencia de la selección impuesta por los propios fármacos quimioterápicos.

Mecanismos de resistencia genética a los fármacos citotóxicos

Los mecanismos de resistencia genética a los fármacos citotóxicos son los siguientes:

- Anomalías del transporte
- Disminución de la retención celular
- Aumento de la inactivación celular (fijación/metabolismo)
- Alteración de la proteína diana
- Aumento de la reparación del ADN
- Alteración del procesamiento.

Algunos tumores son relativamente resistentes a la quimioterapia, porque se encuentran en los denominados «santuarios farmacológicos». Esto ocurre cuando un tumor se encuentra en un compartimento privilegiado, por ejemplo, dentro de la barrera hematoencefálica o en tumores sólidos grandes, cuando el aporte sanguíneo es insuficiente y la mala difusión limita la penetración del fármaco.

En la práctica clínica, la mejor forma de tratar el cáncer consiste en utilizar combinaciones de fármacos citotóxicos simultáneamente, por ejemplo, la pauta FEC (5-fluorouracilo, epirrubizina y ciclofosfamida) para el cáncer de mama. La teoría es que el ataque desde múltiples lugares con varios fármacos citotóxicos que actúan en lugares bioquímicos diferentes aumentará la eficacia, a la vez que se reduce la probabilidad de aparición de resistencias.

Fármacos citotóxicos

Los fármacos citotóxicos, el grupo principal de fármacos anticancerosos, pertenecen a las siguientes clases:

- Fármacos alquilantes
- Antimetabolitos
- Antibióticos citotóxicos
- Inhibidores de la mitosis
- Compuestos de platino
- Otros.

COMUNICACIÓN

La Sra. Overton, de 58 años, acude a su médico de familia después de que aumentasen su dolor abdominal y las molestias difusas que lleva notando desde hace 4 meses, así como la distensión abdominal, que aparece hace 1 mes. Es derivada al servicio de urgencias, desde donde ingresa. Se obtiene una TC y se le inserta un drenaje para la ascitis, por el que se le toma una muestra de líquido que se envía para citología. La TC muestra masas en los ovarios y el epiplón. El estudio citológico del líquido ascítico indica un adenocarcinoma.

Se realiza una laparotomía para obtener una biopsia peritoneal que demuestra una neoplasia maligna ovárica. El tratamiento de la Sra. Overton consiste en extracción del útero (histerectomía), ovarios (ovariectomía) y epiplón. Después de la cirugía, comienza a recibir un régimen de 6 meses con carboplatino y paclitaxel.

Fármacos alquilantes

Ejemplos de fármacos alquilantes son los siguientes: melfalán, ciclofosfamida y clorambucilo.

Mecanismo de acción: los fármacos alquilantes actúan mediante un grupo alquilo reactivo que reacciona para formar enlaces covalentes con los ácidos nucleicos. Después, se produce la reticulación (o la rotura) de una de las dos cadenas de ADN, lo que impide la replicación (v. fig. 12.1).

Vía de administración: el melfalán y la ciclofosfamida, por vía oral e intravenosa; el clorambucilo, por vía oral.

Indicaciones: el melfalán se utiliza en el mieloma y en algunos tumores sólidos. La ciclofosfamida se utiliza para tratar varias leucemias y linfomas y algunos tumores sólidos. El clorambucilo se utiliza para leucemias, linfomas y cánceres de ovario.

Efectos adversos: la citotoxicidad generalizada es frecuente con los fármacos alquilantes (fig. 12.4). Un metabolito

Fig. 12.4 Efectos adversos generales de los fármacos citotóxicos.

Localización	Efectos
Médula ósea	La mielosupresión puede provocar leucopenia, trombocitopenia y, en ocasiones, anemia, a menudo el efecto secundario limitante de la dosis. Por lo tanto, el riesgo de hemorragia, inmunodepresión e infección es alto
Tubo digestivo	La inhibición de la división de las células de la mucosa puede producir anorexia, ulceraciones o diarrea. Náuseas y vómitos son frecuentes, en especial con los fármacos alquilantes y el cisplatino
Piel	La pérdida del pelo (alopecia) puede ser parcial o completa, pero habitualmente es reversible
Heridas	La inhibición de la reproducción celular deteriora la cicatrización de las heridas
Aparato reproductor	Esterilidad, teratogénesis y mutagénesis
Cánceres secundarios	Muchos fármacos citotóxicos son carcinógenos; además de la inmunodepresión que producen por la mielosupresión, pueden reducir la vigilancia inmunitaria de las células displásicas que vayan surgiendo, aumentando el riesgo de desarrollo de algunos cánceres después de la quimioterapia

de la cidofosfamida que se elimina en la orina, la acroleína, puede causar una cistitis hemorrágica grave.

El daño sobre el proceso de gametogénesis y el desarrollo de leucemias agudas no linfocitarias secundarias es un problema particular de estos fármacos alquilantes.

Notas terapéuticas: la experiencia clínica con estos fármacos alquilantes es muy amplia.

Antimetabolitos

Ejemplos de antimetabolitos son los siguientes: antagonistas del ácido fólico (p. ej., metotrexato), antipirimidinas (p. ej., fluorouracilo y citarabina) y antipurinas (p. ej., mercaptopurina).

Mecanismo de acción: los antimetabolitos son análogos de los metabolitos normales y actúan por competición, reemplazando el metabolito natural y, por lo tanto, alterando los procesos celulares (v. fig. 12.1).

El metotrexato antagoniza competitivamente la dihidrofolato reductasa e impide la regeneración de los productos intermedios (tetrahidrofolato) esenciales para la síntesis de purinas y timidilato, inhibiendo, por lo tanto, la síntesis del ADN. El fluorouracilo se convierte en un nucleótido pirimidina falso, la fluorodesoxiuridina monofosfato, que inhibe la timidilato sintetasa y altera la síntesis del ADN. La citarabina se convierte en el espacio intracelular en una forma trifosfato que inhibe la ADN polimerasa. La mercaptopurina se convierte en un nucleótido purina falso que también altera la síntesis del ADN.

Vía de administración: el metotrexato se administra por vía oral, intravenosa, intramuscular e intratecal. El fluorouracilo se administra normalmente por vía intravenosa, aunque puede administrarse por vía oral y tópica. La citarabina se administra por vía subcutánea, intravenosa e intratecal; la mercaptopurina se administra por vía oral.

Indicaciones: el metotrexato se utiliza en la leucemia linfoblástica aguda y en el linfoma no Hodgkin. El fluorouracilo se utiliza para tumores sólidos y algunos cánceres de la piel. La citarabina se utiliza en la leucemia mieloblástica aguda. La mercaptopurina se utiliza como tratamiento de mantenimiento en las leucemias agudas.

Efectos adversos: un efecto secundario frecuente de los antimetabolitos es la citotoxicidad generalizada (v. fig. 12.4).

Notas terapéuticas: el metotrexato no debe administrarse a personas con insuficiencia hepática o renal significativa.

Antibióticos citotóxicos

La dactinomizina (actinomizina D), la bleomicina y la doxorribuzina son ejemplos de antibióticos citotóxicos.

Mecanismo de acción: los antibióticos citotóxicos actúan por varios mecanismos.

La dactinomizina impide la transcripción interfiriendo con la ARN polimerasa. La doxorribuzina inhibe la transcripción y replicación del ADN al inhibir la topoisomerasa II. La bleomicina actúa fragmentando las cadenas de ADN.

Vía de administración: intravenosa. La doxorribuzina se puede administrar por vía intravesical en el cáncer de vejiga.

Indicaciones: la dactinomizina se utiliza principalmente en cánceres pediátricos. La doxorribuzina se utiliza en las leucemias agudas, linfomas y varios tumores sólidos. La bleomicina se utiliza para linfomas y algunos tumores sólidos.

Efectos adversos: citotoxicidad generalizada (v. fig. 12.4). La doxorribuzina produce cardiotoxicidad dependiente de la dosis, debido a un daño irreversible del miocardio mediado por radicales libres. La bleomicina puede causar fibrosis pulmonar.

Inhibidores de la mitosis

Ejemplos de inhibidores de la mitosis son los siguientes: alcaloides de la vinca, vincristina, vinblastina y vinorelbina, ixabepilona y etopósido.

Mecanismo de acción: los inhibidores de la mitosis actúan mediante la unión a la tubulina, inhibiendo la polimerización de los microtúbulos, que es necesaria para formar el huso mitótico. De esta forma, se impide la mitosis y se detiene la división celular en la metafase (v. fig. 12.1).

Vía de administración: los alcaloides de la vinca se administran por vía intravenosa, y el etopósido por vía oral e intravenosa.

Indicaciones: los inhibidores de la mitosis se utilizan en las leucemias agudas, en los linfomas y en algunos tumores sólidos.

Efectos adversos: los efectos secundarios de los inhibidores de la mitosis son consecuencia del hecho de que la polimerización de tubulina es un proceso relativamente indiscriminado, que inhibe otros procesos celulares que afectan a los microtúbulos y también a la división celular.

Se produce citotoxicidad generalizada (v. fig. 12.4), excepto en el caso de la vincristina, que produce depresión medular escasa o nula.

También se producen efectos neurológicos y neuromusculares, en especial con vincristina: neuropatía periférica que provoca parestesias, pérdida de reflejos y debilidad. Estos efectos se recuperan, pero lentamente.

Notas terapéuticas: la administración intratecal de los alcaloides de la vinca está contraindicada, ya que normalmente es mortal. La ixabepilona, una epitilona, está aprobada para el cáncer de mama metastásico cuando fracasa el tratamiento convencional.

COMUNICACIÓN

El Sr. Bishop es un pintor de 66 años que acude a su médico de familia con antecedentes de disnea y pérdida importante de peso de 4 meses de evolución, con hemoptisis de sangre roja entre cuatro y cinco veces al día desde hace 2 semanas. El paciente también se queja de letargo, dificultad respiratoria en decúbito y aumento del dolor en la columna. Ha fumado 20 cigarrillos al día los últimos 50 años. En la exploración, no se auscultan ruidos respiratorios y el sonido es mate pétreo a la percusión. También se detecta una linfadenopatía axilar derecha.

El Sr. Bishop es derivado para un estudio urgente. La radiografía de tórax demuestra un gran derrame pleural en el lado derecho. La aspiración de ese líquido demuestra la presencia de células malignas. El tejido

obtenido en la broncoscopia confirma un carcinoma bronquial de células escamosas. Los escáneres de estadificación demuestran metástasis hepáticas y óseas. Se administra quimioterapia con cisplatino y vinorelbina.

APUNTES Y SUGERENCIAS

Como sucede con la mayoría de los fármacos, comprender la acción de los fármacos anticancerosos permite predecir los posibles efectos secundarios y complicaciones.

Compuestos de platino

El cisplatino (fármaco de primera generación), el carboplatino (de segunda generación) y, por último, el oxaliplatino (de tercera generación).

Mecanismo de acción: la subunidades de ADN, inhibiendo, por lo tanto, la síntesis, transcripción y función del ADN. Pueden actuar en cualquier fase del ciclo celular.

Indicaciones: el cisplatino se utiliza principalmente para los cánceres de pulmón, cuello uterino, vejiga, testículo y ovario (aunque se prefiere usar carboplatino para el cáncer de ovario). El carboplatino se utiliza principalmente para el cáncer de ovario avanzado y el cáncer de pulmón (en particular, el de tipo microcítico). El oxaliplatino se utiliza en combinación con 5-fluorouracilo y ácido folínico para tratar el cáncer colorrectal metastásico y como adyuvante en el cáncer de colon.

Contraindicaciones: embarazo y lactancia materna.

Vía de administración: intravenosa.

Efectos adversos: el cisplatino puede causar náuseas, vómitos, nefrotoxicidad, ototoxicidad, neuropatía periférica, hipomagnesemia y mielosupresión. El carboplatino tiene los mismos efectos adversos que el cisplatino, pero siempre con menor intensidad, con la excepción de la mielosupresión mayor. El oxaliplatino puede causar neurotoxicidad, problemas digestivos y mielodepresión.

Inhibidores de la multikinasa

Los inhibidores de la multikinasa (pazopanib, sunitinib, sorafenib e imatinib) se utilizan, por ejemplo, en el carcinoma de células renales avanzado. Inhiben el factor de crecimiento endotelial vascular y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas. Si los inhibidores de la multikinasa no resultan eficaces en el carcinoma de células renales avanzado, se debe valorar el empleo de los inhibidores de la cinasa mTOR (que es la diana de la rapamicina en los mamíferos) (p. ej., everolimus y temsirolimus).

Otros

Varios fármacos quimioterápicos citotóxicos no entran en ninguno de los grupos mencionados anteriormente.

Procarbazina

Mecanismo de acción: la procarbazina es un derivado metilhidrazina con acciones inhibitorias de la monoaminoxidasa y citotoxicidad. Inhibe la síntesis de ADN y ARN por un mecanismo que aún se desconoce (v. fig. 12.1).

Vía de administración: oral.

Indicación: la procarbazina es el fármaco de primera línea para los linfomas como el de Hodgkin.

Efectos adversos: citotoxicidad generalizada (v. fig. 12.4). Provoca reacciones adversas si se combina con alcohol.

Notas terapéuticas: la procarbazina forma parte del régimen MOPP (mecloretamina [clormetina], vincristina, procarbazina y prednisona) para el linfoma de Hodgkin.

Hidroxiurea

Mecanismo de acción: la hidroxiurea inhibe la ribonucleótido reductasa y, por lo tanto, la formación de los desoxirribonucleótidos (v. fig. 12.1).

Vía de administración: oral.

Indicaciones: la hidroxiurea se utiliza para la leucemia mieloide crónica y para la polidemia rubra vera.

Efectos adversos: citotoxicidad generalizada (v. fig. 12.4).

Crisantaspa

Mecanismo de acción: algunas células tumorales pierden la capacidad de sintetizar asparagina, necesaria como fuente exógena para su crecimiento. Las células normales del huesped sintetizan su propio aminoácido. La crisantaspa es un preparado de la asparaginasa bacteriana que degrada la asparagina circulante, inhibiendo el crecimiento de algunos cánceres, como la leucemia linfoblástica aguda (v. fig. 12.1).

Vía de administración: intramuscular y subcutánea.

Indicación: leucemia linfoblástica aguda.

Efectos adversos: los efectos secundarios más importantes de la crisantaspa incluyen toxicidad grave en el hígado y el páncreas. También hay riesgo de depresión del SNC y anafilaxia.

Notas terapéuticas: es necesario vigilar periódicamente las funciones orgánicas de los pacientes que reciben crisantaspa.

Se utilizan muchos otros fármacos anticancerosos para el tratamiento de tumores malignos, como inhibidores de la cinasa mTOR (temsirolimus y everolimus), amsacrina, altretamina, dacarbazina, mitotano, pentostatina, taxanos, talidomida, inhibidores de la topoisomerasa I y tretinoína. Puedes obtener información detallada sobre ellos en el *British National Formulary (BNF)* o en libros de texto especializados.

TERAPIA HORMONAL

Hormonas y antihormonas

El crecimiento de algunos cánceres es dependiente de las hormonas. El crecimiento de estos tumores puede inhibirse mediante la extirpación quirúrgica de la fuente de la hormona causante, como las gónadas, las suprarrenales o la hipófisis. Sin embargo, cada vez más se prefiere administrar hormonas o antihormonas.

La terapia hormonal puede tener efectos secundarios, cuya naturaleza se puede deducir normalmente de los efectos

fisiológicos de la hormona que se administre o antagonice. En general, la terapia endocrinológica tiene la ventaja de que posee menos efectos adversos graves que el tratamiento citotóxico.

Las hormonas utilizadas en la terapia hormonal son las siguientes:

- Los corticosteroides (v. capítulo 6), por ejemplo, prednisona, que inhiben el crecimiento de los cánceres de los tejidos linfoides y la sangre. Además, se utilizan para tratar algunas de las complicaciones del cáncer (p. ej., edema).
- Los antagonistas estrogénicos, por ejemplo, el tamoxifeno, que son inhibidores competitivos en los receptores de estrógenos. La inhibición de los efectos estimuladores de los estrógenos suprime la división de las células del cáncer de mama. El tamoxifeno está indicado en mujeres posmenopáusicas con enfermedad metastásica.
- Los estrógenos (v. capítulo 6), por ejemplo, el dietilestilbestrol, que tienen un efecto antiandrógeno y pueden usarse para suprimir los cánceres de próstata dependientes de andrógenos.
- Los progestágenos (v. capítulo 6), que inhiben el cáncer de endometrio y los carcinomas de próstata y mama.
- Los antagonistas de los andrógenos, por ejemplo, la flutamida, que inhiben el cáncer de próstata dependiente de andrógenos. Los análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) tienen un efecto parecido cuando inhiben la liberación de GnRH mediante una vía de retroalimentación negativa.

INMUNOTERAPIA

La inmunoterapia del cáncer deriva de la observación de que, en ocasiones, algunas infecciones bacterianas han provocado la regresión del cáncer, es decir, por inmunostimulación indirecta. Los procedimientos de inmunoterapia son los siguientes:

- Uso de anticuerpos monoclonales específicos del tumor para dirigir los fármacos específicamente hacia las células cancerosas; es lo que se conoce como el procedimiento de la «bala mágica» (v. a continuación).
- Uso de vacunas, por ejemplo, bacilo de Calmette Guérin (BCG), para proporcionar una inmunostimulación inespecífica.
- Uso de vacunas específicas, preparadas utilizando células tumorales procedentes de cánceres parecidos, que intentan crear una respuesta inmunitaria adaptativa frente al cáncer. Un ejemplo de inmunoterapia celular autóloga es sipuleucel-T, la primera «vacuna contra el cáncer» aprobada para el cáncer de próstata metastásico. Tenemos la esperanza de que se aprueben más inmunoterapias para cánceres sólidos.
- Inmunostimulación con fármacos como el levamisol.
- Uso de citocinas para regular la respuesta inmunitaria, de manera que se aborde favorablemente el cáncer. Las citocinas utilizadas son las siguientes: interferón α , interleucina (IL)-2 y factor de necrosis tumoral.
- Uso de factores estimulantes de las colonias, de origen recombinante, para reducir el grado y la duración de la neutropenia después de la quimioterapia citotóxica.

- El factor estimulante de las colonias de granulocitos recombinante humano (rh-G-CSF; filgrastim) y el factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF; molgramostim) favorecen el desarrollo de sus células progenitoras hematopoyéticas respectivas en la médula ósea. Su uso eleva la cifra de leucocitos cuando la quimioterapia citotóxica ha sido eficaz, aunque no se ha demostrado que mejoren las tasas globales de supervivencia.

Anticuerpos monoclonales

Ejemplos son: rituximab, alemtuzumab, cetuximab, trastuzumab y ofatumumab.

Mecanismo de acción: los anticuerpos monoclonales reconocen el patrón de proteínas que se encuentran en la superficie de la célula cancerosa y se unen a ellas. Después, pueden activar el sistema inmunitario para destruir la célula o pueden unirse a un fármaco anticanceroso o a una sustancia radioactiva, que puede dirigirse contra las células seleccionadas.

Indicaciones: algunas neoplasias malignas hematológicas.

- El trastuzumab está aprobado para el cáncer de mama metastásico en pacientes que sobreexpresan el receptor del factor 2 de crecimiento epidérmico humano (HER2).
- El cetuximab está aprobado en combinación con el irinotecán para el cáncer colorrectal metastásico que sobreexpresa receptores del factor de crecimiento epidérmico.

Contraindicaciones: disnea intensa en reposo y lactancia materna.

Vía de administración: intravenosa.

Efectos adversos: reacciones de hipersensibilidad, escalofríos, fiebre, cardiotoxicidad, hipotensión, síntomas digestivos, obstrucción de vías respiratorias, dolores y molestias generales.

El tratamiento con enzimas y profármacos dirigido por anticuerpos (ADEPT) utiliza anticuerpos monoclonales para transportar las enzimas directamente hasta las células cancerosas. Entonces se administra un profármaco citotóxico, que solo se activa en las células que contengan la enzima, con lo que se consigue un tratamiento dirigido contra las células cancerosas, pero no contra las células normales.

EL FUTURO

Hay muchos fármacos que pueden ser candidatos a fármacos anticancerosos y con muchos otros se están realizando ensayos clínicos en todo el mundo. Las áreas más prometedoras parecen ser los anticuerpos monoclonales, los oligonucleótidos antisentido, los inhibidores de enzimas responsables de la invasión celular y de las metástasis, y los fármacos que interfieren con la angiogénesis tumoral (formación de vasos sanguíneos nuevos).

Se cree que la modulación del sistema inmunitario del huésped pasará a formar parte del tratamiento del cáncer en el futuro, junto con nuevas formas de liberación de fármacos, como liposomas y vectores virales.

Preguntas de elección múltiple

Indica cuál de las cinco respuestas posibles es correcta:

Capítulo 1 Introducción a la farmacología

1. ¿En qué fase del desarrollo del fármaco puede prescribirse el fármaco a todos los pacientes?
 - a. Preclínica
 - b. Fase 1
 - c. Fase 2
 - d. Fase 3
 - e. Fase 4
2. ¿Cuál es el pH del plasma?
 - a. 7,4
 - b. 8
 - c. 2
 - d. 7
 - e. 6
3. ¿Cuál de los siguientes es un nombre genérico de un fármaco?
 - a. Syntometrín®
 - b. Paracetamol
 - c. Calpol®
 - d. /V-acetil-p-aminofenol
 - e. Hidrocloruro de proguanilo
4. ¿Cuál de los siguientes es un receptor unido a proteína G?
 - a. Receptor nicotínico de acetilcolina
 - b. Receptor de insulina
 - c. Receptor p-adrenérgico
 - d. Receptor de esféroides
 - e. Receptor de PGF
5. ¿Cuál es el símbolo de la constante de disociación?
 - a. Kc
 - b. Ka
 - c. Ke
 - d. Kd
 - e. Kb
6. ¿Cuál es la vía más directa de administración de un fármaco?
 - a. Intravenosa
 - b. Intramuscular

- c. Rectal
- d. Subcutánea
- e. Oral

7. ¿Qué fármaco puede causar inhibición enzimática?
 - a. Rifampizina
 - b. Fenitoína
 - c. Corticoesteroides
 - d. Etanol
 - e. Fenobarbital

Capítulo 2 Aparato cardiovascular

1. ¿En qué fase del potencial de acción cardíaco tiene lugar la despolarización?
 - a. Fase 0
 - b. Fase 1
 - c. Fase 2
 - d. Fase 3
 - e. Fase 4
2. ¿Cuál es el potencial de membrana en reposo de las células nodales?
 - a. 60 mv
 - b. -40 mv
 - c. 40 mv
 - d. -60 mv
 - e. -85 mv
3. ¿Cuál de los siguientes es un glucósido cardíaco?
 - a. Propranolol
 - b. Milrinona
 - c. Hidralazina
 - d. Disopiramida
 - e. Digoxina
4. ¿Qué clase de antiarrítmicos son antagonistas del receptor adrenérgico β_1 ?
 - a. Clase Ia
 - b. Clase Ib
 - c. Clase II
 - d. Clase III
 - e. Clase IV

- ¿En cuál de las siguientes afecciones están contraindicados los inhibidores de la ECA?
 - Asma
 - Estenosis aórtica
 - Hipertensión
 - Diabetes
 - Eczema
- ¿Cuál de los siguientes disminuye la frecuencia cardíaca?
 - β -bloqueantes
 - Cafeína
 - Epinefrina
 - Shock
 - Feocromocitoma
- ¿Qué parte del corazón bombea la sangre desoxigenada hacia los pulmones?
 - Vena pulmonar
 - Aorta
 - Vena cava superior
 - Arteria pulmonar
 - Vena cava inferior

Capítulo 3 Aparato respiratorio

- ¿Qué tipo de hipersensibilidad se produce en una crisis de asma?
 - Tipo 1
 - Tipo 2
 - Tipo 3
 - Tipo 4
 - Tipo 5
- ¿En qué estadio debe valorarse administrar oxigenoterapia a largo plazo en el tratamiento de la EPOC?
 - Estadio 0
 - Estadio 1
 - Estadio 2
 - Estadio 3
 - Estadio 4
- ¿Cuál de las siguientes estructuras no forma parte de las vías respiratorias altas?
 - Nasofaringe
 - Epiglotis
 - Laringe
 - Tráquea
 - Bronquiolos
- ¿Cuál de los siguientes fármacos no es un broncodilatador utilizado en el asma?
 - P_2 -agonistas
 - Mineralocorticoides
 - Antagonistas de los leucotrienos
 - Xantinas
 - Bromuro de ipratropio

- ¿Cuál es el fármaco de primera línea utilizado para mejorar una crisis de asma?
 - Glucocorticoide
 - Aminofilina
 - p_2 -agonista de acción corta
 - Bromuro de ipratropio
 - p_2 -agonista de acción prolongada
- ¿Qué porcentaje de oxígeno debería administrarse en una crisis de asma intensa?
 - 10%
 - 20%
 - 50%
 - 75%
 - 100%
- ¿Cuál de los siguientes es un efecto secundario de los P_2 -agonistas?
 - Temblor
 - Edema del tobillo
 - Candidiasis oral
 - Bradycardia
 - Aumento de peso

Capítulo 4 Sistema nervioso periférico

- ¿Cuál de los siguientes fármacos es un bloqueante despolarizante de los receptores postsinápticos en la unión neuromuscular (UNM)?
 - Pancuronio
 - Suxametonio
 - Galamina
 - Vecuronio
 - Atracurio
- ¿Qué agonista del receptor adrenérgico se utiliza como fármaco de elección en el shock anafiláctico?
 - Norepinefrina
 - Clonidina
 - Epinefrina
 - Dobutamina
 - Salbutamol
- ¿Qué fármaco no es un antagonista del receptor adrenérgico?
 - Labetalol
 - Fentolamina
 - Prazosina
 - Propranolol
 - Isoprenalina
- ¿Qué receptor muscarínico parasimpático se encuentra principalmente en el corazón?
 - M_1
 - M_2
 - M_3
 - M_4
 - M_5

5. ¿Qué receptor muscarínico parasimpático se encuentra principalmente en el ojo?
 - a. M₁
 - b. M₂
 - c. M₃
 - d. M₄
 - e. M₅
6. ¿Cuál de los siguientes fármacos no es un agonista muscarínico?
 - a. Carbacol
 - b. Metacolina
 - c. Muscarina
 - d. Pilocarpina
 - e. Atropina
7. ¿Cuál de los siguientes antagonistas muscarínicos puede utilizarse como broncodilatador?
 - a. Ipratropio
 - b. Hioszina
 - c. Ciclopentolato
 - d. Tropicamida
 - e. Pirenzepina
5. ¿En qué afección no están contraindicados los ADT?
 - a. Infarto de miocardio reciente
 - b. Fase de manía
 - c. Asma
 - d. Hepatopatía grave
 - e. Epilepsia
6. ¿Cuál de los siguientes fármacos es un antipsicótico típico?
 - a. Clozapina
 - b. Haloperidol
 - c. Pimozida
 - d. Risperidona
 - e. Olanzapina
7. ¿Cuál de los siguientes no es un efecto secundario habitual de los antagonistas de la dopamina?
 - a. Amenorrea
 - b. Sedación
 - c. Pérdida de peso
 - d. Distonía
 - e. Enfermedad de Parkinson

Capítulo 5 Sistema nervioso central

1. ¿Qué parte del encéfalo es responsable de la vista?
 - a. Lóbulo parietal
 - b. Lóbulo occipital
 - c. Lóbulo frontal
 - d. Lóbulo temporal
 - e. Cerebelo
2. ¿Cuál de los síntomas siguientes no es frecuente en la enfermedad de Parkinson?
 - a. Marcha arrastrando los pies
 - b. Expresión impávida (máscara inexpresiva)
 - c. Deterioro, deficiencia o alteración del habla
 - d. Temblor intencional
 - e. Bradicinesia
3. ¿Qué fármacos no se utilizan para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson?
 - a. Agonistas dopaminérgicos
 - b. Inhibidores de la MAO_B
 - c. Amantadina
 - d. Inhibidores de la COMT
 - e. Antagonistas de la dopamina
4. ¿A cuál de las siguientes categorías de antidepresivos pertenece el citalopram?
 - a. ISRS
 - b. ADT
 - c. IRSN
 - d. IMAO
 - e. IRMA

Capítulo 6 Sistema endocrino y aparato reproductor

1. ¿Qué fármaco no se administra habitualmente a personas con osteoporosis?
 - a. Sales de calcio
 - b. Calcitonina
 - c. Vitamina D
 - d. THR
 - e. Bisfosfonatos
2. ¿Qué anticonceptivo no debe administrarse a una madre que está dando el pecho?
 - a. ACOG
 - b. POP
 - c. Implantes
 - d. Inyectable depot
 - e. Dispositivo Mirena
3. ¿Cuál de los siguientes no es un síntoma de hipertiroidismo?
 - a. Taquicardia
 - b. Aumento del apetito
 - c. Temblor
 - d. Aumento de la temperatura
 - e. Aumento de peso
4. ¿Cuál de los siguientes es un mineralcorticoide?
 - a. Prednisolona
 - b. Fludrocortisona
 - c. Dexametasona
 - d. Beclometasona
 - e. Hidrocortisona

5. ¿Cuál de los siguientes fármacos se utiliza para controlar la diabetes de tipo 1?
 - a. Insulina
 - b. Metformina
 - c. Acarbosa
 - d. Tiazolidinedionas
 - e. Solo control dietético
6. ¿Qué efecto secundario no se debe a un uso prolongado de esferoides?
 - a. Osteoporosis
 - b. Aumento de peso
 - c. Hipoglucemia
 - d. Atrofia muscular
 - e. Adelgazamiento de la piel
7. ¿Qué fármaco se utiliza para retrasar el parto prematuro?
 - a. Oxitocina
 - b. Prostaglandina E
 - c. Ergometrina
 - d. Salbutamol
 - e. Goserelina

Capítulo 7 Riñón y aparato urinario

1. ¿Qué parte de la nefrona es el lugar principal de secreción de potasio?
 - a. Glomérulo
 - b. Túbulo proximal
 - c. Aparato yuxtaglomerular
 - d. AsadeHenle
 - e. Túbulo contorneado distal
2. ¿Qué tipo de fármaco es la furosemida?
 - a. a-bloqueante
 - b. Diurético ahorrador de potasio
 - c. Diurético del asa
 - d. Diurético osmótico
 - e. Diurético tiazida
3. ¿Cuál de los siguientes efectos pueden causar los diuréticos tiazidas?
 - a. Hiperpotasemia
 - b. Hiperuricemia
 - c. Hipernatremia
 - d. Hipomagnesemia
 - e. Hipocalcemia
4. ¿Para cuál de las siguientes afecciones se utiliza el sildenafil?
 - a. Disfunción eréctil
 - b. Incontinencia de esfuerzo
 - c. Retención urinaria
 - d. Hipertensión
 - e. Insuficiencia cardíaca

5. ¿Con qué debería tratarse la retención urinaria aguda?
 - a. Antimuscarínicos
 - b. Antiandrógenos
 - c. Parasimpaticomiméticos
 - d. Sondaje uretral
 - e. a-bloqueantes
6. ¿Cuál de los siguientes efectos secundarios no lo produce la oxibutina?
 - a. Sequedad de boca
 - b. Hipoglucemia
 - c. Estreñimiento
 - d. Visión borrosa
 - e. Náuseas
7. ¿Qué porcentaje de sodio se reabsorbe en el riñón?
 - a. 0%
 - b. 25%
 - c. 50%
 - d. 75%
 - e. 99%

Capítulo 8 Aparato digestivo

1. En el estómago, ¿en qué células se secreta el ácido clorhídrico?
 - a. Células pépticas
 - b. Células parietales
 - c. Células secretoras de moco
 - d. Células paracrinas
 - e. Células G
2. ¿En qué porcentaje de pacientes con úlcera péptica está presente *H. pylori*?
 - a. 25%
 - b. 50%
 - c. 75%
 - d. 90%
 - e. 100%
3. ¿Cuál de los siguientes fármacos no es un antiemético?
 - a. Ipecacuana
 - b. Ciclizina
 - c. Proclorperazina
 - d. Domperidona
 - e. Ondansetrón
4. ¿Cuál de los siguientes fármacos no está contraindicado en un paciente con obstrucción intestinal?
 - a. Glucocorticoides
 - b. Laxantes estimulantes
 - c. Laxantes emolientes
 - d. Laxantes osmóticos
 - e. Laxantes formadores de masa

5. ¿Cuál es el tratamiento de primera línea para la obesidad?
 - a. Sibutramina
 - b. Orlistat
 - c. Bandas gástricas
 - d. Metilcelulosa
 - e. Dieta y ejercicio
6. ¿Por cuál de las siguientes vías debe administrarse el ácido ursodesoxicólico?
 - a. Rectal
 - b. Oral
 - c. Intravenosa
 - d. Intramuscular
 - e. Subcutánea
7. ¿Cuál de las siguientes enzimas degrada el almidón?
 - a. Quimiotripsina
 - b. Proteasa
 - c. Amilasa
 - d. Lipasa
 - e. Tripsina
5. ¿Cuál de los siguientes fármacos se utiliza para la profilaxis de la migraña?
 - a. AINE
 - b. Paracetamol
 - c. Antieméticos
 - d. Antagonistas de la serotonina
 - e. Agonistas de la serotonina
6. ¿Cuál de los siguientes fármacos se utiliza para la inducción de la anestesia?
 - a. Propofol
 - b. Óxido nitroso
 - c. Halotano
 - d. Enflurano
 - e. Isoflurano
7. ¿Cuál de los siguientes es el anestésico local de acción más rápida?
 - a. Benzocaína
 - b. Bupivacaína
 - c. Tetracaína
 - d. Procaína
 - e. Lidocaína

Capítulo 9 Dolor y anestesia

1. ¿Cuál de los siguientes opioides se considera un analgésico fuerte (escalón 3)?
 - a. Morfina
 - b. Codeína
 - c. Dihidrocodeína
 - d. Pentazozina
 - e. Dextropropoxifeno
2. ¿Cuál es la vía de administración menos eficaz de los analgésicos opiáceos?
 - a. Intramuscular
 - b. Transdérmica
 - c. Oral
 - d. Rectal
 - e. Intravenosa
3. ¿En cuál de las siguientes indicaciones se utiliza la naloxona?
 - a. Anestésico general
 - b. Anestésico local
 - c. Alivio del dolor neurálgico
 - d. Cefalea
 - e. Sobredosis de opioides
4. En el tratamiento de dolor neurálgico, ¿qué fármaco proporciona algún alivio del dolor?
 - a. Morfina
 - b. Amitriptilina
 - c. Paracetamol
 - d. Codeína
 - e. Ácido acetilsalicílico

Capítulo 10 Inflamación, enfermedades alérgicas e inmunodepresión

1. ¿Cuál de los siguientes no es un mediador de la inflamación?
 - a. Histamina
 - b. Gastrina
 - c. Bradicnina
 - d. Interleucinas
 - e. Sustancia P
2. ¿Cuál de los siguientes AINE no tiene una acción antiinflamatoria?
 - a. Ácido acetilsalicílico
 - b. Indometazina
 - c. Paracetamol
 - d. Fenilbutazona
 - e. Ibuprofeno
3. ¿A qué clase de FARME pertenece la cloroquina?
 - a. Sales de oro
 - b. Penicilamina
 - c. Sulfasalazina
 - d. Antipalúdicos
 - e. Inmunodepresores
4. ¿Cuál de los siguientes fármacos es el más utilizado en el tratamiento de la gota aguda?
 - a. Indometazina
 - b. Colchizina
 - c. Alopurinol

- d. Sulfinpirazona
e. Probenecid
5. ¿Cuál de los siguientes fármacos se utiliza habitualmente como profilaxis frente a la gota?
- Indometazina
 - Colchizina
 - Alopurinol
 - Sulfinpirazona
 - Probenecid
6. ¿Cuál de los siguientes esferoides tópicos es el más potente?
- Hidrocortisona 2%
 - Propionato de clobetasol
 - Valerato de betametasona 0,1 %
 - Butirato de clobetasol
 - Hidrocortisona 1 %
7. ¿Cuál de los siguientes fármacos no se utiliza en el tratamiento de la psoriasis?
- Retinoides
 - Psoralenos
 - Metotrexato
 - Ciclosporina
 - Ketokonazol
- c. Isoniazida
d. Pirazinamida
e. Etambutol
5. ¿Cuál de los virus siguientes es de doble cadena?
- Parvovirus
 - Ortomixovirus
 - Rabdovirus
 - Herpesvirus
 - Retrovirus
6. ¿Cuál de los siguientes fármacos se utiliza en el tratamiento de primera línea del virus del herpes que causa el herpes labial?
- Gancidovir
 - Nevirapina
 - Aciclovir
 - Zidovudina
 - Ribavirina
7. ¿Cuál de los siguientes fármacos se utiliza para tratar la candidiasis?
- Griseofulvina
 - Clotrimazol
 - Alilamina
 - Salbutamol
 - Flucitosina

Capítulo 11 Enfermedades infecciosas

1. ¿Cuál de los siguientes fármacos antibacterianos afecta a la membrana plasmática de las bacterias?
- Aminoglucósidos
 - Tetraciclina
 - Penicilina
 - Cefalosporinas
 - Polimixinas
2. ¿Cuál de los siguientes antibióticos es bacteriostático?
- Flucloxacilina
 - Cefuroxima
 - Tetraciclina
 - Ciprofloxacino
 - Vancomizina
3. ¿Cuál de los siguientes antibióticos se utiliza como tratamiento de primera línea en el tratamiento de la infección por estreptococos?
- Cefixima
 - Penicilina
 - Eritromizina
 - Trimetoprim
 - Gentamicina
4. ¿Cuál de los siguientes fármacos no se utiliza para el tratamiento de la tuberculosis?
- Tetraciclina
 - Rifampicina

Capítulo 12 Cáncer

1. ¿Cuál de los siguientes fármacos citotóxicos es un fármaco alquilante?
- Metotrexato
 - Ciclofosfamida
 - Dactinomizina
 - Vinblastina
 - Cisplatino
2. ¿Cuál de las siguientes fases del ciclo celular es la más afectada por los fármacos citotóxicos?
- G₀
 - G₁
 - G₂
 - S
 - M
3. ¿A cuál de las siguientes fases del ciclo celular afecta el metotrexato?
- G₀
 - G₁
 - G₂
 - S
 - M
4. ¿Cuál de los siguientes fármacos es un antagonista estrogénico?
- Tamoxifeno
 - Diétilstilbestrol

- c. Flutamida
 - d. Rituximab
 - e. Prednisolona
5. ¿Cuál de los siguientes anticuerpos monoclonales está aprobado para su uso en el cáncer de mama HER2?
- a. Alemtuzumab
 - b. Rituximab
 - c. Trastuzumab
 - d. Cetuximab
 - e. Bevacizumab
6. ¿Cuál de los siguientes no es un efecto secundario habitual de la quimioterapia?
- a. Esterilidad
 - b. Náuseas
 - c. Alopecia
 - d. Trombocitofilia
 - e. Deterioro en la cicatrización de heridas
7. ¿Cuál de los siguientes fármacos es un antimetabolito?
- a. 5-fluorouracilo
 - b. Vincristina
 - c. Ciclofosfamida
 - d. Etopósido
 - e. Bleomizina

www.medilibros.com

Preguntas de asociación

En cada una de las siguientes cuestiones, elige el ***único*** diagnóstico más probable de la lista de opciones.

Cada opción puede usarse una vez, varias o ninguna.

1. Receptores unidos a proteína G

- A. La activación de fosfolipasa C
- B. La activación de guanilil ciclasa en la membrana de las células endoteliales
- C. La neurotransmisión sináptica rápida
- D. La fosforilación de residuos tirosina
- E. La activación de proteína cinasa C
- F. La inactivación de proteína cinasa C
- G. Una neoplasia maligna
- H. La inactivación de adenilil ciclasa
- I. La activación de adenilil ciclasa
- J. Ninguna de las anteriores

Instrucciones: empareja cada una de las opciones con las siguientes definiciones.

- 1. Da lugar a DAG e IP_3
- 2. Da lugar a bradicinina
- 3. Causa el cólera
- 4. Causa la tos ferina
- 5. Después de producen DAG e IP_3

2. Farmacocinética

- A. Redistribución
- B. Reducción
- C. Absorción
- D. Oxidación
- E. Fase 2 del metabolismo
- F. Fase 1 del metabolismo
- G. Metabolismo de primer paso
- H. Hidrólisis
- I. Aclaramiento de creatinina
- J. Ditrinol

Instrucciones: empareja cada una de las opciones con las siguientes descripciones.

- 1. El fármaco se toma a menudo por vía oral, se absorbe a través de la pared intestinal, va directamente al hígado a través del sistema venoso porta y allí se metaboliza antes de llegar al órgano diana.
- 2. El fármaco se oxida, reduce o hidroliza, con lo que aumenta su polaridad y proporciona un sitio en el que tendrán lugar nuevas reacciones.
- 3. El fármaco se conjuga, haciendo que se vuelva más hidrófilo y, por tanto, se pueda excretar más fácilmente.
- 4. La warfarina, un anticoagulante, se inactiva de esta forma al convertir un grupo cetona en un grupo hidroxilo.
- 5. Los fármacos abandonan la circulación y entran en los tejidos perfundidos por la sangre.

3. Fármacos utilizados en urgencias y en el sistema nervioso

- A. Propofol
- B. Levodopa sola
- C. Levodopa más carbidopa
- D. Carbidopa
- E. Flumazenilo
- F. N-acetilcisteína
- G. Lidocaína
- H. Morfina por vía intravenosa
- I. Ibuprofeno
- J. Óxido nítrico

Instrucciones: empareja cada una de las opciones con las siguientes afirmaciones.

- 1. Para tratar la enfermedad de Parkinson es mejor administrar
- 2. Un paciente presenta depresión respiratoria grave después de un consumo excesivo de alcohol mientras recibía una benzodiazepina. El tratamiento más adecuado sería

3. Una joven que ha sido víctima de una agresión toma la decisión, impulsivamente, de tomarse una sobredosis de paracetamol, pero se arrepiente inmediatamente y llama pidiendo ayuda. A su llegada al hospital debería recibir
4. Se necesita un anestésico local para poder escindir un pequeño lunar.
5. Una víctima de un accidente de tráfico, que fue impelida hacia la mediana de la carretera, es evaluada por el personal paramédico y se detectan vías respiratorias y circulación permeables, pero con un dolor extremo.

4. Antibióticos y antivíricos

- A. Aciclovir
- B. Penicilina
- C. Fluconazol
- D. Bleomicina
- E. Cloroquina
- F. Praziquantel
- G. Ganciclovir
- H. Rifampizina
- I. Cloramfenicol
- J. Trimetoprim

Instrucciones: empareja cada una de las opciones con las siguientes descripciones.

1. Se administra un fármaco bactericida que previene la formación de enlaces peptídicos dentro de la pared celular microbiana a una mujer de 26 años de edad que acude con infección no complicada de vías urinarias, para que lo tome durante un ciclo de 7 días.
2. Se utilizó un fármaco bacteriostático para tratar una infección de vías respiratorias en un varón de 30 años de edad, que desarrollaron un complejo de hipersensibilidad que afecta a los ojos, la piel y las mucosas. El tratamiento se detuvo inmediatamente.
3. Se recetó un régimen de fármacos a un paciente para tratar su tuberculosis. Después de empezar el tratamiento, el paciente nota que su orina y sus lágrimas son de color naranja o rojo.
4. Un estudiante de 17 años de edad nota la aparición de una zona de piel roja y con hormigueos en la parte inmediata superior de sus labios. Le diagnostican un herpes labial.
5. Un paciente que recibía tratamiento para un linfoma no Hodgkin desde hacía muchos años desarrolló sensación de falta de aire con descenso de la capacidad de ejercicio. La radiografía de tórax demostró fibrosis pulmonar que se atribuyó a uno de los citotóxicos que estaba tomando, que actúa fragmentando el ADN.

5. Fármacos para el aparato cardiovascular

- A. Quinidina
- B. Lidocaína
- C. Heparina
- D. Trinitrato de glicerilo
- E. Eritropoyetina
- F. Amiodarona
- G. Atorvastatina
- H. Digoxina
- I. Verapamil
- J. Ácido acetilsalicílico

Instrucciones: empareja cada una de las opciones con las siguientes descripciones.

1. Un fármaco antianginoso que induce la formación de óxido nítrico, por lo que se dilatan las venas sistémicas.
2. Un fármaco antiarrítmico que bloquea los canales de sodio regulados por voltaje, que enlentece la fase 0 del potencial de acción cardíaco y por lo tanto, aumenta el período refractario eficaz.
3. Un fármaco antiarrítmico que enlentece las fases 0 y 3 del potencial de acción cardíaco, prolongando la duración del potencial de acción cardíaco y el período refractario eficaz.
4. Un fármaco antiarrítmico que acorta la fase 2 del potencial de acción cardíaco mediante el antagonismo del calcio.
5. Un glucósido cardíaco con acción inotrópica positiva que desplaza la curva de función ventricular de Frank-Starling hacia arriba.

6. Interacciones farmacológicas

- A. Moclobemida
- B. Clozapina
- C. Insulina
- D. Diazepam
- E. Etanol
- F. Fenitoína
- G. Fenelzina
- H. Ácido acetilsalicílico
- I. Vigabatrina
- J. Hidroclorotiazida

Instrucciones: empareja cada una de las opciones con las siguientes descripciones.

1. Un varón francés que ingiere queso y bebe vino diariamente recibe medicación para su depresión y presenta un cuadro agudo con elevación muy intensa de la presión arterial. Se le prescribe un fármaco de acción irreversible.
2. Una mujer joven que estaba tomando medicación para su epilepsia y acaba de empezar a tomar un anticonceptivo oral. Dos meses más tarde, se da cuenta de que está embarazada.
3. Este fármaco se administró a un estudiante que tenía alucinaciones, si bien puede causar una neutropenia potencialmente mortal en el 1 % de la población. Ingiere grandes cantidades de bebidas energéticas que contienen cafeína, para quedarse estudiando hasta tarde. Se cree que con ello se inhibe el metabolismo de este fármaco (que normalmente tiene lugar por el sistema citocromo P450), provocando el aumento de las concentraciones séricas y efectos secundarios.
4. Un paciente que toma medicación ansiolítica bebió recientemente demasiado en una salida nocturna. El personal paramédico que lo encontró en la calle detectó que no respiraba.
5. Un varón de mediana edad con trastorno afectivo bipolar tiene concentraciones séricas altas de litio. Su médico de cabecera ha empezado recientemente a administrarle un diurético para tratar su hipertensión.

considera que solo tiene que cambiar su insulina de acción intermedia, de insulina protamina cinc a otra diferente.

4. Un varón de 50 años de edad con insuficiencia cardíaca ha desarrollado recientemente diabetes de tipo 2. Tiene que tomar un antidiabético oral.
5. Un hombre de mediana edad ha estado recibiendo tratamiento para su artritis reumatoide. Ahora, nota el aumento de su grasa abdominal central, facies de luna, estrías violáceas, brazos y piernas finas e hipertensión. Se cree que el responsable es un fármaco que está tomando.

8. Fármacos para el riñón y las vías urinarias

- A. Manitol
- B. Amilorida
- C. Aldosterona
- D. Oxibutina
- E. Epinefrina
- F. Metazolamida
- G. Bumetanida
- H. Doxazosina
- I. Sildenafil
- J. Bendroflumetiazida

Instrucciones: empareja cada una de las opciones con las siguientes descripciones.

1. Un fármaco que inhibe los cotransportadores $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ en la membrana luminal del asa de Henle.
2. Un fármaco que actúa relajando el músculo liso detrusor de la vejiga de la orina y, por lo tanto, se utiliza para el tratamiento de la incontinencia de urgencia. Este fármaco no debería administrarse a pacientes con glaucoma.
3. Un fármaco que bloquea los canales de sodio en la membrana luminal de la parte final del túbulo contorneado distal y del conducto colector, con lo que reduce la secreción de potasio hacia la luz.
4. Un fármaco que ayuda a mantener la erección mediante la relajación del músculo liso del pene, que se puede administrar a pacientes con esclerosis múltiple. La relajación del músculo liso tiene lugar mediante la inhibición de la degradación de GMPc mediada por fosfodiesterasa.
5. Un fármaco que inhibe los simportadores Na^+/Cl^- en la membrana luminal de la zona inicial del túbulo contorneado distal.

7. Fármacos para el sistema endocrino

- A. Aumento del anticonceptivo oral
- B. Insulina isófana
- C. Glibenclamida
- D. Insulina aspart y suspensión de insulina cinc
- E. Retirada del anticonceptivo oral
- F. Prednisolona
- G. Carbimazol
- H. Levotiroxina
- I. Beclometasona
- J. Metformina

Instrucciones: empareja cada una de las opciones con las siguientes descripciones.

1. Una mujer de 30 años de edad acude a su médico de cabecera con aumento de sudoración, ansiedad y pérdida de peso a pesar de un apetito cada vez mayor. Es diagnosticada de una alteración endocrina y se le administra medicación.
2. Una mujer que toma un anticonceptivo oral y tiene asma presenta una trombosis venosa profunda. Necesita el tratamiento adecuado.
3. Un hombre joven necesita modificar su régimen de insulina para la diabetes tipo 1. Su médico

9. Fármacos para el aparato digestivo

- A. Domperidona
- B. Hidróxido de aluminio
- C. Omeprazol
- D. Prednisolona
- E. Loperamida
- F. Hioszina
- G. Sen
- H. Lactulosa
- I. Mesalazina
- J. Ácido ursodesoxicólico

Instrucciones: empareja cada una de las opciones con las siguientes descripciones.

1. Una mujer de 33 años, empleada de banca, visita a su médico de cabecera con un dolor quemante por detrás del esternón. Se establece el diagnóstico de reflujo esofágico.
2. Un paciente de 25 años de edad con antecedentes de enfermedad ulcerosa péptica recibe ácido acetilsalicílico después de tener una angina. Está indicado el tratamiento profiláctico contra la recurrencia de la úlcera y se elige un fármaco que causa la inhibición irreversible de la H^+/K^+ ATPasa.
3. Una paciente de 50 años de edad que desarrolla dolor debido a metástasis recibe un opiáceo como analgésico y a continuación tiene estreñimiento. Recibe un laxante estimulante para aumentar la motilidad intestinal.
4. Una mujer de 30 años de edad que padece cinetosis tiene que realizar un crucero por negocios. Recibe un antiemético que actúa mediante antagonismo competitivo de los receptores muscarínicos.
5. Un paciente diagnosticado recientemente de enfermedad inflamatoria intestinal recibe un fármaco de mantenimiento.

10. Fármacos para el aparato respiratorio

- A. Salbutamol
- B. Salmeterol
- C. Aminofilina
- D. Naloxona
- E. Sequedad de boca
- F. Inmunodepresión
- G. Efedrina
- H. Tos
- I. Morfina
- J. Oxígeno

Instrucciones: empareja cada una de las opciones con las siguientes descripciones.

1. Ejemplo de mecanismo de defensa físico.
2. Efecto adverso asociado a un fármaco utilizado para tratar la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).
3. Un agonista de acción prolongada que utilizan los pacientes asmáticos para el alivio inmediato de los síntomas.
4. Xantina administrada por vía intravenosa para tratar a un adulto joven después de su ingreso en el hospital con una crisis de asma potencialmente mortal.
5. Fármaco utilizado como estimulante respiratorio en pacientes con depresión respiratoria inducida por fármacos.

Respuestas a las preguntas de elección múltiple

Capítulo 1 Introducción a la farmacología

1. E Hasta la fase 4, solo se puede usar un número seleccionado de pacientes. En la fase preclínica, los sujetos son animales o se trata de estudios *in vitro*.
2. A El pH del plasma en una persona sana debe encontrarse entre 7,35–7,45. La media es 7,4.
3. B Los fármacos aprobados por las autoridades gubernamentales para su venta con o sin receta reciben nombres genéricos. A y C son nombres registrados. D y E son nombres químicos.
4. C A es un receptor unido a canales iónicos. B y E son receptores unidos a tirosina. D es un receptor unido al ADN.
5. D El símbolo de la constante de disociación es K_d . Ka es la constante de asociación.
6. A La vía intravenosa es la vía más directa para administrar un fármaco, ya que evita la necesidad de la absorción, que es el proceso más lento.
7. C Los corticosteroides pueden inhibir ciertas enzimas. Los demás fármacos pueden inducir ciertas enzimas, como el citocromo P450.

Capítulo 2 Aparato cardiovascular

1. A La fase 0 es de despolarización. La repolarización parcial se produce en la fase 1, después de la cual se produce una meseta en la fase 2 y la repolarización en la fase 3. No hay una fase 4.
2. D El potencial de membrana en reposo de las células nodales es de -60 mv.
3. E La digoxina es un glucósido cardíaco. El propranolol es un β -bloqueante. La hidralazina es un vasodilatador que se utiliza en la hipertensión. La milrinona es un inhibidor de la PDE.
4. C Los antagonistas del receptor adrenérgico (3 son antiarrítmicos de clase II. La clase I bloquea los canales de sodio. La clase III bloquea los canales de potasio. La clase IV son antagonistas del calcio.
5. B Los inhibidores de la ECA están contraindicados en la estenosis aórtica, ya que causan vasodilatación y, con ello, reducen la precarga, por lo que la presión arterial y el gasto cardíaco no son suficientes para superar la estenosis.

6. A Los β -bloqueantes disminuyen la frecuencia cardíaca. Todos los demás aumentan la frecuencia cardíaca.
7. D La vena cava superior y la vena cava inferior devuelven la sangre desoxigenada desde el cuerpo hacia el corazón. La sangre desoxigenada se bombea hacia los pulmones a través de la arteria pulmonar, donde la sangre se oxigena y vuelve al corazón a través de la vena pulmonar. Después, sale del corazón a través de la aorta.

Capítulo 3 Aparato respiratorio

1. A La crisis de asma es una reacción de hipersensibilidad tipo 1, que es inmediata y está mediada por IgE.
2. E La oxigenoterapia a largo plazo no debe administrarse a pacientes hasta que su EPOC sea tan intensa como para justificar su uso. Se deberán promover los cambios en el estilo de vida, como interrumpir el tabaquismo.
3. E Los bronquiolos forman parte de las vías respiratorias bajas.
4. B Los glucocorticoides son antiinflamatorios utilizados a largo plazo en pacientes asmáticos para tratar y prevenir las crisis de asma, pero no los mineralcorticoides. Todos los demás son fármacos usados en el asma.
5. C Los β_2 -agonistas de acción corta, y no los de acción larga, son los que se usan como primera línea en una crisis de asma debido a su acción broncodilatadora de acción rápida.
6. E En las crisis de asma intensas, debe usarse oxígeno al 100% para obtener saturaciones de oxígeno de hasta más del 92%.
7. A El temblor se produce con el uso de β_2 -agonistas, además de taquicardia e hipopotasemia después de dosis altas.

Capítulo 4 Sistema nervioso periférico

1. B El suxametonio es el único bloqueante despolarizante que se utiliza en la clínica. Los demás son bloqueantes no despolarizantes y se utilizan en la clínica, a menudo como anestésicos.
2. C La epinefrina debe utilizarse como primera línea en la anafilaxia.

3. E La isoprenalina es un agonista del receptor adrenérgico.
 4. B Los receptores M1 se encuentran principalmente en el SNC. Los receptores M2 se encuentran principalmente en el corazón. Los receptores M3 se encuentran principalmente en los músculos lisos y las glándulas. Los receptores M4 se encuentran principalmente en el ojo. Los receptores M5 no existen.
 5. D Como ya hemos comentado, M4 es el receptor muscarínico que se encuentra principalmente en el ojo.
 6. E La atropina es un antagonista muscarínico que se utiliza en la bradicardia. También reduce la motilidad gastrointestinal y en la parada cardíaca.
 7. A El bromuro de ipratropio es un antagonista muscarínico, pero también puede usarse en una crisis de asma, ya que es broncodilatador.
2. A Los ACOC no deberían utilizarse durante la lactancia materna, ya que contienen estrógenos y progesterona.
 3. E Piensa en el hipertiroidismo como un proceso en el que el cuerpo trabaja con demasiada rapidez. Los pacientes pierden peso, no lo ganan.
 4. B La fludrocortisona es un mineralocorticoide. Los demás fármacos son glucocorticoides.
 5. A La insulina subcutánea se utiliza para controlar la diabetes de tipo 1. Al mismo tiempo, se recomienda también el control dietético, no comiendo alimentos de contenido glucémico alto.
 6. C El uso prolongado de esferoides puede causar hiperglucemia, no hipoglucemia, creando la posibilidad del desarrollo de diabetes.
 7. D El salbutamol relaja el útero, con lo que se previenen las contracciones con la esperanza de posponer el parto prematuro.

Capítulo 5 Sistema nervioso central

1. B El lóbulo occipital es el responsable del procesamiento de la visión.
2. D La enfermedad de Parkinson se debe a la depleción de la dopamina, que se manifiesta como bradicinesia. El temblor intencional es un signo de patología cerebelosa, mientras que el temblor en reposo es un signo de la enfermedad de Parkinson.
3. E Como la enfermedad de Parkinson se debe a la depleción de dopamina, los antagonistas de la dopamina podrían empeorar los síntomas. Los demás fármacos actúan aumentando la dopamina o disminuyendo su desaparición.
4. A El citalopram es un antidepresivo y un ISRS de uso habitual. La amitriptilina es un ADT; la venlafaxina es un IRSN; la fenelzina es un IMAO; y la moclobemida es un IRMA.
5. C Los ADT están contraindicados en muchas afecciones, pero no en el asma. Además, están contraindicados cuando se utiliza lidocaína, debido a una interacción farmacológica potencialmente mortal.
6. B El haloperidol es el fármaco más antiguo, un antipsicótico típico. Los demás fármacos son ejemplos de antipsicóticos atípicos.
7. C Los antagonistas de la dopamina no causan pérdida de peso, pero se pueden presentar amenorrea, sedación, distonía y enfermedad de Parkinson.

Capítulo 6 Sistema endocrino y aparato reproductor

1. D La THR ya no se recomienda como uso general en la osteoporosis, ya que aumenta el riesgo de tromboembolia.

Capítulo 7 Riñón y aparato urinario

1. E El túbulo contorneado distal es el lugar principal de secreción de potasio, debido a la diferencia de potencial negativa que desplaza el sodio que entra en las células parietales a la vez que el potasio sale de ellas.
2. C La furosemida es un diurético del asa. Otros ejemplos son la bumetanida y la torasemida, que actúan en el segmento ascendente del asa de Henle.
3. B Los diuréticos tiazidas causan hipopotasemia, hiperuricemia, hiponatremia, hipermagnesemia e hipercalcemia.
4. A El sildenafil se utiliza para tratar la disfunción eréctil. Es un inhibidor selectivo de la PDEV (fosfodiesterasa 5).
5. D La retención urinaria aguda debería tratarse con sondaje uretral, siempre que no haya daño uretral. Debe investigarse la causa.
6. B La oxibutinina es un antimuscarínico y, por tanto, produce efectos secundarios anticolinérgicos. La hipoglucemia no es uno de ellos.
7. E El 99-100% del sodio se reabsorbe en el riñón.

Capítulo 8 Aparato digestivo

1. B Las células parietales segregan ácido clorhídrico, las células pépticas segregan enzimas digestivas y las células G segregan gastrina.
2. D *H. pylori* está presente en la mayoría de la gente, y se cree que contribuye a la formación de la úlcera péptica en el 75% de los pacientes afectados.

3. A La ipecacuana es un líquido que causa irritación gástrica y, por tanto, vómitos.
4. C Si un paciente tiene obstrucción Intestinal, los laxantes que alteren el movimiento intestinal tienden a estar contraindicados. Los laxantes emolientes no afectan al movimiento intestinal y, por lo tanto, no están contraindicados.
5. E Antes de plantear el tratamiento médico o el tratamiento quirúrgico, se deberá persuadir al paciente de que haga ejercicio y mejore la dieta.
6. B El ácido ursodesoxicólico debería administrarse por vía oral.
7. C La tripsina, la quimiotripsina y la proteasa degradan las proteínas. La lipasa degrada la grasa. El almidón se degrada mediante la amilasa.

Capítulo 9 Dolor y anestesia

1. A Los opioides más débiles son codeína y pentazocina. Los opioides potentes son morfina, diacetilmorfina y petidina.
2. C Los opioides pueden administrarse por vía oral, si bien su absorción es irregular e incompleta y, por lo tanto, se necesitan dosis mayores.
3. E La naloxona es un opioide antagonista de acción corta que se utiliza en la sobredosis de opioides.
4. B Fármacos como la carbamazepina y la amitriptilina se utilizan para tratar el dolor neurálgico, como la neuralgia postherpética. La analgesia convencional generalmente no es eficaz.
5. D Si las migrañas son frecuentes, se pueden usar antagonistas de la serotonina, como pizotifeno, para limitar los cambios proinflamatorios y vasculares que preceden a las migrañas. Los agonistas de la serotonina se utilizan en las crisis agudas.
6. A El propofol es un líquido blanco que se utiliza para inducir la anestesia general. Los demás fármacos son gases que se utilizan para mantener la anestesia.
7. E La lidocaína es el anestésico local de acción más rápida. Por ejemplo, se utiliza para adormecer una zona de piel antes de coserla.

Capítulo 10 Inflamación, enfermedades alérgicas e inmunodepresión

1. B La gastrina no es un mediador de la antiinflamación. Se segrega desde las células G en el estómago en respuesta a la digestión.

2. C El paracetamol es un AINE sin efecto antiinflamatorio.
3. D La cloroquina es un antipalúdico, un FARME que se utiliza en la artritis reumatoide.
4. A Los AINE, como la indometazina, son los fármacos más utilizados en la gota aguda. También puede usarse colchicina, si bien se considera de segunda línea, después de la indometazina.
5. C El alopurinol se utiliza como profilaxis, pero puede inducir un ataque agudo y no debería tomarse durante el ataque agudo de gota.
6. B La hidrocortisona es el más débil de los esteroides tópicos mencionados. El propionato de clobetasol se considera muy potente (grupo 1).
7. E El ketoconazol es un antimicótico y, por lo tanto, no se utiliza para el tratamiento de la psoriasis.

Capítulo 11 Enfermedades infecciosas

1. E Las polimixinas afectan a la membrana celular bacteriana. Los aminoglucósidos y las tetraciclinas afectan a la síntesis de las proteínas. La penicilina y las cefalosporinas afectan a la síntesis de la pared celular.
2. C Las tetraciclinas son bacteriostáticas. Los demás son bactericidas.
3. B La penicilina se utiliza para el tratamiento de la infección por estreptococos.
4. A La tetraciclina no se utiliza para el tratamiento de la TB.
5. D El herpesvirus es un virus de ADN bicatenario. Los demás son virus ARN monocatenarios, excepto el parvovirus, que es un virus de ADN monocatenario.
6. C El aciclovir se utiliza para tratar el herpes labial, aunque no lo curará, porque el herpesvirus permanece durmiendo en el cuerpo. El ganciclovir se reserva para las infecciones graves por CMV.
7. B El clotrimazol se utiliza para tratar la candidiasis, que también se conoce como muguet.

Capítulo 12 Cáncer

1. B La ciclofosfamida es un fármaco alquilante que se utiliza para tratar la leucemia, el linfoma y algunos tumores sólidos.
2. B La fase G1 del ciclo celular se afecta en el 40% de las ocasiones. La fase S se afecta en el 39%, la fase G2 en el 19%, y la fase M en el 2%. La fase GO no se afecta habitualmente.
- 3- E El metotrexato, un antagonista del ácido fólico, es un antimetabolito que afecta a la fase M del ciclo celular.

4. A El tamoxifeno es un antagonista competitivo de los estrógenos que se utiliza en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico.
5. C El trastuzumab es un anticuerpo monoclonal que se utiliza en el cáncer de mama HER2.
6. D Durante la quimioterapia se produce trombocitopenia, no trombocitofilia.
7. A El 5-fluorouracilo es una antipirimidina, un antimetabolito que inhibe la timidilato sintetasa, que altera la síntesis de ADN.

www.medilibros.com

Respuestas a las preguntas de asociación

1 Receptores unidos a proteína G

1. E Véase la figura 1.
2. B La bradicinina inicia la producción de óxido nítrico en las células endoteliales. Entonces, el óxido nítrico actúa como segundo mensajero para activar la guanilil ciclasa.
3. I Véase la figura 1.
4. H Véase la figura 1.
5. A Véase la figura 1.

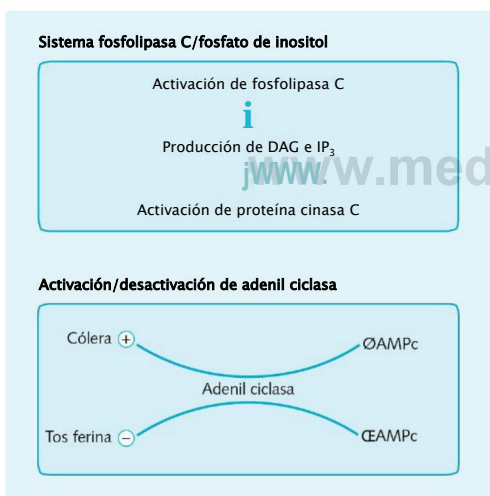


Fig. 1

2 Farmacocinética

1. G Se pueden utilizar diferentes vías de administración o aumento de la dosis para reducir la cantidad del fármaco que se metabolice antes de llegar al órgano diana.
2. F Las reacciones de fase 1 normalmente hacen que el fármaco se vuelva más reactivo.
3. E Las reacciones de fase 2 normalmente eliminan los metabolitos de las reacciones de fase 1.
4. B Un ejemplo de reacción de fase 1 es la reducción.

5. A La distribución de un fármaco depende de la permeabilidad entre tejidos; depende del flujo sanguíneo, de la tasa de perfusión y de la capacidad del fármaco de unirse a las proteínas plasmáticas. La redistribución es un factor importante para la terminación del efecto de los anestésicos por vía intravenosa.

3 Fármacos utilizados en urgencias y en el sistema nervioso

1. C La levodopa es un precursor de la dopamina que se utiliza para tratar la enfermedad de Parkinson y que normalmente se administra para reponer la dopamina en el cuerpo estriado. Para reducir los efectos secundarios periféricos, mediante la inhibición de la conversión extracerebral de levodopa a dopamina, lo mejor es administrarla junto a carbidopa como Sinemet plus® (levodopa + carbidopa).
2. E Flumazenilo es un antagonista de las benzodiazepinas y, por tanto, puede revertir el efecto de la sobredosis.
3. F El antídoto para la intoxicación por paracetamol, A/-acetilcisteína, se debe administrar óptimamente en las 12 h siguientes a la sobredosis para proporcionar la mejor protección frente a la lesión hepática y la insuficiencia renal.
4. G La lidocaína puede administrarse por vía tópica.
5. H Después de verificar las constantes vitales, es importante aliviar el dolor. Un accidente de tráfico es a menudo una situación grave y requiere una analgesia potente, además del tratamiento de las lesiones sufridas.

4 Antibióticos y antivíricos

1. B Las penicilinas, como la amoxicilina, se administran habitualmente para tratar infecciones de vías urinarias, que tienden a ser más habituales en mujeres debido a que su uretra es más corta que en los varones. Son bactericidas.
2. J El síndrome de Stevens-Johnson es una afección poco frecuente pero potencialmente mortal que puede producirse tras la administración de algunos

fármacos, como los antifolatos. Trimetoprim es un antifolato, y es bacteriostático.

3. H La rifampizina tiñe algunas secreciones corporales, como las lágrimas y la orina, con un color rojo o naranja.
4. A El aciclovir inhibe la síntesis de ADN y ADN polimerasa vírica del virus herpes simple.
5. D La administración de bleomizina debe interrumpirse inmediatamente si se sospecha fibrosis pulmonar, que se produce de forma dependiente de la dosis en pacientes que reciben este fármaco.

5 Fármacos para el aparato cardiovascular

1. D La dilatación de las venas sistémicas disminuye la precarga del corazón y, por lo tanto, disminuye la demanda de oxígeno del miocardio. Este efecto hace que los nitratos orgánicos sean muy útiles en las crisis agudas de angina.
2. B Los fármacos de clase Ib, como la lidocaína, se administran para las arritmias ventriculares después de un infarto de miocardio. Los efectos adversos asociados a estos fármacos son hipotensión, bradicardia y somnolencia.
3. F La amiodarona bloquea los canales de potasio, sodio y calcio y es un fármaco antiarrítmico de clase III. Sin embargo, puede causar arritmias peligrosas con *torsades de pointes*.
4. I El verapamil es un fármaco de clase IV y, como tal, actúa como antagonista del calcio. Los fármacos de clase IV son útiles para las arritmias supraventriculares.
5. H Los glucósidos cardíacos inhiben la Na^+/K^+ ATPasa de la membrana de los miocitos. Su efecto inotrópico positivo significa que son útiles en la insuficiencia cardíaca, pero tienen un margen terapéutico muy estrecho.

6 Interacciones farmacológicas

1. G La respuesta no es moclobemida (que es un IMAO reversible), ya que las «reacciones al queso» se producen normalmente con los fármacos irreversibles más antiguos de esta clase.
2. F La fenitoína induce el sistema hepático P450, por lo tanto, incrementa el metabolismo de varios fármacos, como los anticonceptivos orales y los anticoagulantes. Por lo tanto, los niveles pueden

ser subterapéuticos, haciendo que el fármaco sea ineficaz.

3. B Clozapina es un antipsicótico atípico y sus efectos secundarios consisten en hipersalivación, aumento de peso, taquicardia y neutropenia.
4. D La depresión respiratoria puede producirse cuando se combina el alcohol con las benzodiazepinas.
5. J Los diuréticos tiazidas causan una interacción farmacológica con litio, aumentando su concentración plasmática y provocando signos de toxicidad por litio.

7 Fármacos para el sistema endocrino

1. G El carbimazol y el propiltiouracilo inhiben la peroxidasa tiroidea y, por lo tanto, son tratamientos para el hipertiroidismo.
2. E Los anticonceptivos orales incrementan el riesgo de tromboembolia venosa y su administración debe interrumpirse inmediatamente si se sospecha una trombosis venosa profunda.
3. B La respuesta correcta no es insulina aspart y suspensión de insulina cinc, ya que son insulinas de acción corta y de acción intermedia, respectivamente. La única respuesta correcta es insulina isófana.
4. C La glibenclamida y la metformina son antidiabéticos orales. La metformina está contraindicada en pacientes con insuficiencia cardíaca.
5. F La prednisolona es un glucocorticoide sintético que se utiliza como antiinflamatorio, inmunodepresor o para terapia hormonal sustitutiva. El uso crónico de los glucocorticoides puede dar lugar al desarrollo de un síndrome de Cushing, como en este paciente.

8 Fármacos para el riñón y las vías urinarias

1. G Esta es la descripción del mecanismo de acción de los diuréticos del asa. Son útiles para el tratamiento del edema agudo de pulmón, del edema debido a insuficiencia cardíaca congestiva, hepatopatía o síndrome nefrótico.
 2. D La oxibutinina antagoniza competitivamente los receptores muscarínicos de acetilcolina en el músculo liso de la vejiga.
- B Se describen los diuréticos ahorradores de potasio, amilorida y triamtereno. La espironolactona

es otro miembro de esta clase de fármacos, pero actúa como antagonista de los receptores de aldosterona en las células del túbulo distal y en el conducto colector.

4. I El sildenafil es un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5. La inhibición inespecífica de la fosfodiesterasa tipo 6 en la retina es la responsable de los trastornos en la visión de colores que se detecta ocasionalmente.
5. J Los diuréticos tiazidas, como la bendroflumetiazida, tienen esta acción y se usan para el tratamiento de la hipertensión y del edema.

9 Fármacos para el aparato digestivo

1. B Los antiácidos se utilizan para tratar la enfermedad por reflujo gastroesofágico. Actúan elevando el pH intraluminal del estómago y, por lo tanto, pueden neutralizar el ácido e inhibir la actividad de la pepsina.
2. C El riesgo de hemorragia digestiva y enfermedad ulcerosa péptica aumenta en pacientes que toman ácido acetilsalicílico. El omeprazol actúa mediante la inhibición irreversible de la H^+/K^+ ATPasa.
3. G El sen es un laxante estimulante, mientras que la lactulosa es un laxante osmótico que actúa aumentando el contenido de agua en el intestino.
4. F La hioscina es un antagonista muscarínico antiemético; el otro antiemético, la domperidona,

actúa mediante los receptores dopaminérgicos en la zona gatillo de quimiorreceptores.

5. I El aminosalicilato y la mesalazina se utilizan para el tratamiento de mantenimiento, mientras que la prednisona se utiliza para los brotes de la enfermedad.

10 Fármacos para el aparato respiratorio

1. H El aparato respiratorio utiliza mecanismos de defensa físicos, como la tos o el reflejo mucociliar, para protegerse de cuerpos extraños.
2. E Los anticolinérgicos se usan para el tratamiento de la EPOC. La sequedad de boca puede aparecer como consecuencia de su actividad antimuscarínica.
3. B Los agonistas de los receptores adrenérgicos β_2 se utilizan para el alivio inmediato de los síntomas de asma. El salbutamol es un ejemplo de fármaco de acción corta y el salmeterol es un ejemplo de fármaco de una acción más prolongada.
4. C La aminofilina administrada por vía intravenosa es importante para el tratamiento de las crisis graves de asma. Sin embargo, habrá que ser cauto debido a su estrecho margen terapéutico y la susceptibilidad a las interacciones farmacológicas.
5. D La sobredosis de opiáceo (como heroína o morfina) causa depresión respiratoria. La naloxona es el antagonista que se utiliza como antídoto para revertir la depresión respiratoria.

- ACh (acetilcolina)** Neurotransmisor que se utiliza principalmente en la neurotransmisión parasimpática.
- Agonista Ligando** que se une a los receptores, activando así el receptor y provocando una respuesta.
- Agonista parcial Ligando** que puede activar un receptor pero no puede obtener una respuesta máxima a pesar de ocupar todos los receptores.
- Agranulocitosis** Afección grave en la que el número de leucocitos disminuye hasta una cifra peligrosamente baja. Los fármacos que pueden provocar este efecto son los antiepilépticos, antitiroideos y algunos antipsicóticos (como clozapina).
- AMPc (adenosín monofosfato cíclico)** Segundo mensajero producido por la conversión de adenosín trifosfato (ATP) por la enzima adenil ciclasa.
- Anafilaxia** Reacción alérgica inmediata e intensa producida por una sustancia (p. ej., algunos alimentos o fármacos). Los síntomas de la anafilaxia consisten en dificultad para respirar, pérdida de consciencia y descenso de la presión arterial, que incluso podría ser mortal.
- Antagonista Ligando** que se une a los receptores y reduce las posibilidades de unión de un agonista, pero que por sí mismo es incapaz de activar el receptor.
- Anticuerpos monoclonales** Anticuerpos purificados muy específicos que proceden de un solo clon de células y que reconocen solo un antígeno. Se pueden producir contra un compuesto específico de interés y, por tanto, sirven para detectar características específicas de ciertas células.
- Arritmia con *torsades de pointes*** Forma potencialmente mortal de taquicardia ventricular. En el electrocardiograma (ECG), se presentará como taquicardia ventricular, pero los complejos QRS bailarán por encima y por debajo de la línea de base, en un diseño caótico.
- Ascitis** Acumulación anómala de líquido en la cavidad abdominal.
- p-bloqueantes** Fármacos que bloquean los receptores p-adrenérgicos.
- Demencia** Afección neurológica que se caracteriza por un deterioro gradual y progresivo de las funciones intelectuales como consecuencia de un daño o enfermedad del encéfalo.
- Discinesia** Deterioro de la capacidad de controlar el movimiento junto con actividad muscular involuntaria.
- Disnea** Sensación de falta de aire.
- ECG (electrocardiograma)** Registro de la corriente eléctrica producida por la contracción del músculo cardíaco.
- Endógeno** Producido dentro del cuerpo.
- Etiología** Ciencia de las causas o el origen de la enfermedad.
- Exógeno** Producido fuera del cuerpo.
- Fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE)** Fármaco utilizado para el tratamiento de la inflamación y el dolor leve.
- Farmacocinética** Ciencia que estudia la forma en que los compuestos son absorbidos, distribuidos, metabolizados y eliminados por el cuerpo. En otras palabras, estudia la forma en que el cuerpo actúa sobre el fármaco.
- Farmacodinámica** Efectos que tendrá un fármaco en los órganos corporales y su relación entre la concentración del fármaco y su efecto.
- Fosforilación** Adición de un grupo fosfato a una molécula, causando a menudo la activación, o en ocasiones la desactivación, de las proteínas.
- Fundoscopia** Exploración la parte posterior del ojo utilizando un oftalmoscopio.
- Hepatomegalia** Hígado anormalmente aumentado de tamaño.
- Hipersensibilidad** Respuesta exagerada del sistema inmunitario ante una sustancia extraña.
- IMC (índice de masa corporal)** es el peso (en kg) de una persona dividido por la estatura (m) al cuadrado. En general, el valor normal es 20-25; por debajo se considera un peso demasiado bajo, y por encima, sobrepeso.
- Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)** Deterioro de la capacidad del corazón de llenar con sangre o de bombear sangre suficiente por el cuerpo, que afecta a ambos lados, izquierdo y derecho, del corazón.
- Isoenzimas** Enzimas que realizan la misma función pero que contienen grupos diferentes de aminoácidos. Esas enzimas pueden tener propiedades físicas diferentes.
- Ligando** Una molécula pequeña que se une a un lugar específico en una proteína.
- Lipólisis** Desaparición de la grasa.
- Lupus eritematoso sistémico** Enfermedad inflamatoria crónica del tejido conjuntivo que cursa con características como exantemas, dolor y tumefacción articular e inflamación de los riñones y el tejido fibroso que rodea el corazón (es decir, el pericardio).
- M1/2/3/4** Subtipos de los receptores muscarínicos. Median en la neurotransmisión parasimpática.
- MAO (monoaminoxidasa)** Enzima neuronal que metaboliza las monoaminas (noradrenalina, serotonina

- y dopamina). Presenta dos isoformas principales: MAO_A y MAO_B. Los fármacos pueden dirigirse selectivamente a una de ellas o bien no ser selectivos.
- Metabolismo de primer paso** Fenómeno por el que un fármaco que se toma por vía oral es absorbido a través de la pared intestinal, va directamente al hígado a través del sistema venoso porta y se metaboliza allí antes de llegar al órgano objetivo. Este paso se evita si se administran los fármacos por otras vías (p. ej., intramuscular o intravenosa).
- Na⁺/K⁺ATPasa** Ión transportador dependiente de energía.
- Noradrenalina** Neurotransmisor de la neurotransmisión simpática.
- Ortopnea** Dificultad respiratoria en decúbito.
- Paquetes año de consumo de cigarrillos** Medida del consumo total de cigarrillos de una persona a lo largo de su vida. Se calcula como la media de paquetes fumados al día (teniendo cada paquete 20 cigarrillos), multiplicada por el número de años. Por ejemplo, una persona que haya fumado 10 cigarrillos (medio paquete) cada día durante 30 años tendrá unos antecedentes de 15 paquetes año: $0,5 \times 30 = 15$.
- Patogenia** Sucesos, reacciones y mecanismos celulares que dan lugar al desarrollo de la enfermedad.
- Presión venosa yugular** Presión observada indirecta medida en el sistema venoso. Su resultado aporta pistas muy útiles que facilitan el diagnóstico de enfermedades cardíacas y pulmonares.
- Receptor** Molécula de la superficie de una célula que sirve como lugar de reconocimiento o unión para antígenos, anticuerpos u otros componentes celulares o inmunitarios, que da lugar a modificaciones en la actividad de la célula.
- SARM** (*Staphylococcus aureus* resistente a varios fármacos) Bacteria que se está haciendo cada vez más peligrosa, ya que es resistente a muchos antibióticos.
- Semivida** Tiempo necesario para que la concentración plasmática de un fármaco se reduzca a la mitad después de interrumpir su administración.
- Sistema nervioso central** Comprende el encéfalo y la médula espinal.
- Sistema nervioso periférico (SNP)** Formado por todos los nervios, excepto los del encéfalo y la propia médula espinal.
- TC** (tomografía computarizada) es una forma de estudio radiológico en el que la fuente de los rayos X y el detector rotan alrededor del objeto que se está escaneando para producir imágenes transversales.
- Trombocitopenia** Bajo número de plaquetas en sangre.

Índice alfabético

Nota: Los números de páginas seguidos de «c» denotan cuadros, y seguidos de «f» indican figuras.

A

- abacavir, 179
- abandono del tabaquismo, 88
- abciximab, 42
- abordaje independiente del modelo, 13
- absorción, fármaco, 8-9
- abstinencia, fármacos, 86, 86/
- AC limitantes de la cinética, 28-29
- acarbosa, 106
- aceite(s)
 - de menta, 133
 - de pescado, 38
- acenocumarol, 40
- acetato de medroxiprogesterona, 114
- acetazolamida, 95, 97
- acetilcolina (ACh), 3, 55-56, 128, 128/ fármacos que inhiben
 - su envasado en vesículas, 56
 - su liberación, 56
 - su síntesis, 56
- liberación, 56
- sistema nervioso parasimpático, 64
- transferasa (ChAT), 55
- acetilcolinesterasa (AChE), 55, 55/, 57-58
- aciclovir, 168-169, 178
- ácido(s), 90
 - acéticos, 153/, 154
 - acetilsalicílico, 9
 - gota, 157
 - propiedades antiinflamatorias, 152, 153, 153/, 154, 157
 - para trastornos hemorrágicos, 41-42, 41/
- γ-aminobutírico (GABA)
- araquidónico, 151, 155
- carbónico, 121/
- clorhídrico (HCl), 127-128
- fólico, 44
 - antagonistas, 195
- folínico, 196
- fusídico, 173
 - lugar de acción, 168/, 172/
- resistencia, 167
- síntesis de proteínas, 168/, 172
- receptor, 74, 93
 - receptor A, 3, 74, 75/
- grasos libres (AGL), 36
- mefenámico, 154
- micofenólico, 165
- micótico, 174
- nalidíxico, 171
- nicotínico, 38
- nucleicos, 168/
 - fármacos antibacterianos que inhiben, 171-172
 - inhibición de la replicación, 178
- para aminobenzoico, 168/, 171, 185
- pirazinoico, 174
- propiónico, 153/, 154
- retinoico, 6
- salicílico, 151, 153/, 154
 - gota, 157
 - trastornos cutáneos, 160
- tranexámico, 43
- úrico, 156-157
- ursodesoxicólico, 136
- acidosis metabólica, 106
- acné, 158, 158/, 160/
- acroleína, 194
- actina, 56
- actinomizina D, 195
- activación del receptor muscarínico, 57
- activador tisular del plasminógeno (tPA), 39, 42
- actividad colinérgica, fármacos que inhiben el núcleo estriado, 73
- adalimumab, 156
- adenilasa ciclasa, 139
- adenilil ciclasa, 3, 4, 21, 29, 128
- adenoma, 101
- adenosín, 27
 - difosfato (ADP), 39, 103
 - monofosfato cíclico (AMPc), véase AMPc (adenosín monofosfato cíclico)
 - trifosfato (ATP), 103, 123/, 187
- adenovirus, 176/
- administración, 8
 - bucal, 8
 - enteral, 8
 - oral, 8
 - parenteral, 8
 - rectal, 8
 - sublingual, 8
 - tópica, 8
- ADN
 - receptores asociados, 2/, 5
 - replicación, 168/
 - síntesis, 192
 - virus, 176/
- adrenalina (epinefrina), 35, 63/
 - glaucoma de ángulo abierto, 97
 - inactivación, 62
 - shock anafiláctico, 161c, 162/
- adsorbentes, 132/, 135
- afecto, aplanamiento, 82
- afinidad, 6, 7
- afrocaribeños, hipertensión, 31c
- agonistas
 - completos, 6, 7/
 - nicotínicos, 58
 - parciales, 6, 7/
 - del receptor
 - adrenérgico, 62
 - muscarínico, 65, 65/, 98, 125
 - para revertir la midriasis, 98
- agotoxinas Ix, 145/
- albendazol, 188/, 189
- albúmina, 9
- alcaloides de la vinca, 195
- alcanfor, 160
- alcohol, 11/, 12
 - abuso, 86/, 88-89
 - síndrome de abstinencia, 89
- alcuronion, 57/
- aldosterona, 23, 30, 107, 121, 123/
- antagonistas, 124
- alemtuzumab, 197
- alendronato, 117c
- alérgenos, 46, 47/, 161
- alergia alimentaria, 161/, 162/
- algínatos, 130
- alienación del pensamiento, 82
- alilaminas, 182-183
- alogia, 82
- alopurinol, 11/
 - gota, 157, 157/
- alprostadil, 126
- altretamina, 196

- alucinaciones, 82
 alucinógenos, 86/, 90
 alverina, 133
 Alzheimer, enfermedad, 73
 amantadina, 71/, 72/, 177
 amebas, 183/
 amebiasis, 186
 ametocaína, 144, 145/
 amfoterizina B, 181
 amikazina, 172
 amilasa, 136
 amilorida, 123/, 124
 aminas simpaticomiméticas, 35
 aminofilina, 49
 aminoglucósidos
 acetilcolina (ACh), 56
 bacterias afectadas, 169/
 diuréticos del asa, 123
 lugares de acción, 168/, 172/
 paredes celulares de peptidoglucano, 168/
 síntesis de proteínas, 172
 aminopenicilina, 169/
 4-aminoquinolonas, 185
 8-aminoquinolonas, 186
 5-aminosalicilato (5-ASA), 135, 155-156
 aminosalicilatos, 135
 amiodarona, 14c, 15/, 26/, 27
 amitriptilina, 77, 78/, 80
 alivio del dolor, 142
 amlodipino, 31c
 amonio cuaternario compuestos, 56-57, 143
 amoxicilina, 130, 169, 169/
 AMPc (adenosín monofosfato cíclico), 4
 control autónomo del corazón, 21
 fosfodiesterasa, 24
 receptores
 adrenérgicos 0₂, 29, 48
 opioides, 139
 ampicilina, 134, 169, 169/
 amprenavir, 179
 amsacrina, 196
 analépticos, 51
 analgesia
 antes de la anestesia general, 146
 fármacos analgésicos opiáceos, véase opiáceos
 analgésicos opiáceos, 89-90, 140-142
 análogos
 de prostaglandinas, 96-97
 de la vitamina D, 159-160
 ancianos
 cumplimiento, 14
 efectos adversos de fármacos, 15
 andrógenos, 115-116, 158
 agonistas, 115-116
 antagonistas, 116, 125, 158, 197
 anemia, 43-44
 anestesia, 146/
 conceptos básicos, 137-140
 epidural, 144
 general, 145-150, 146/
 anestésicos, 147-150
 conceptos básicos, 145-146
 inducción, 146
 mantenimiento, 146
 premedicación, 146
 por infiltración, 144
 local, 143-144, 143/, 145/
 conceptos básicos, 143
 efectos adversos, 144
 mecanismo de bloqueo, 143-144
 propiedades y usos, 145/
 vías de administración, 144
 raquídea, 144
 regional por vía intravenosa (ARVI), 144
 superficial, 144
 uso de bloqueantes
 neuro musculares, 150
 anestésico (s), 147-150
 disociativos, 86/
 inhalatorios, 146, 146/, 148-150, 149/
 local (es)
 ligado (s)
 a amida, 143, 143/
 a ésteres, 143, 143/
 tópicos, 52
 trastornos anales, 136
 por vía intravenosa, 146/, 147-148
 anfetaminas, 61/, 62
 abuso, 86/, 87
 inactivación, 62
 anfetanas, véase anfetaminas
 angina
 estable, 27, 28
 in crescendo, 27
 inestable, 27-28
 de pecho, 27
 estable, 27, 28
 fármacos, 28-29, 29/
 inestable, 27, 28
 variante, 27-28
 angiotensina II, 23, 30
 anhedonia, 82
 anillo
 (3-lactámico, 169, 171
 fiazolidínico, 169
 ansiedad, 74, 75/, 76
 anestesia general, 146
 ansiolíticos, 74-77, 75/
 acción sobre receptores
 serotoninérgicos, 76
 antagonistas
 del calcio (AC), 28-29, 31c, 32/
 competitivos, 6-7, 7/
 irreversibles, 6, 7/
 no competitivos, 7, 7/
 opiáceos, 141-142
 del receptor
 adrenérgico, 62
 de angiotensina II, 32, 32/, 33
 de los leucotrienos, 50
 muscarínico, 65-66, 65/, 123, 128/
 acción, 49
 anestesia general, 146
 efectos, 98, 98/
 lugar de acción, 71/
 motilidad intestinal, 132/, 133
 periférico de dopamina, 71/
 antiácidos, 8, 128/, 130
 antiagregantes plaquetarios, 41-42
 antiandrógenos, 115-116, 125, 158, 197
 antianginosos, 28-29, 29/
 antiarrítmicos, 26-27, 26/, 29/
 antiasmáticos, 48
 antibacterianos, 167-175, 168/
 antimicrobianos, 174-175
 bactericidas, 167
 bacteriostáticos, 167
 citotóxicos, 192, 192/, 195
 clasificación, 167-169
 enfermedad inflamatoria
 intestinal, 135
 lugares de acción, 168/
 otros, 173-174
 prescripción, 167-169
 que inhiben
 ácidos nucleicos bacterianos, 171-172
 la síntesis
 de la pared celular, 169-171
 de proteínas, 172-173
 quimioterapia, 167
 resistencia, 167
 trastornos cutáneos, 160/
 antibióticos, véase antibacterianos
 (3-lactámicos, véase cefalosporinas
 anticoagulantes, 40-41
 anticoncepción de urgencia, 114-115
 anticonceptivos orales, 11/, 113-114
 combinados (AOC), 113-114
 anticonvulsionantes, véase antiepilépticos
 anticuerpos
 anticitocinas, 135
 monoclonales, 156, 197
 antidepresivos, 77
 alivio del dolor, 142
 atípicos, 78/, 80-81
 clases principales, 78/
 tricíclicos (ADT), 62, 77, 78/, 79-80
 depresión unipolar, 78-81
 inactivación, 62
 lugar de acción, 79/
 migraña, 142
 véase también cada clase de antidepresivo específica
 antiemesis, postoperatorio, 146
 antiepilépticos, 91-95, 93/
 alivio del dolor, 143
 mecanismos de acción, 91-93, 92/

antiespasmódicos, 132/, 133
 antiestrogénos, 115
 antifolatos, 168/, 171, 185
 antifúngicos
 imidazoles, 181-182
 triazólicos, 181, 182
 antihelmínticos, 187-189
 antihistamínicos, 131, 151
 antieméticos, 131
 migraña, 142
 sedantes, 77
 trastornos alérgicos, 162-163, 162/
 antihormonas, 196-197
 antimetabolitos, 193/, 194, 195
 antimicobacterianos, 174-175
 antimicrobianos
 diarrea, 134
 motilidad intestinal, 132/
 antimuscarínicos, 72, 98, 125
 anestésico general, 146
 motilidad intestinal, 132/, 133
 antipalúdicos, 155, 155/, 184, 185-186
 antipirimidinas, 195
 antiprogéstágenos, 115
 antiproliferativos, 163, 164-165
 antipsicóticos, *véase* neurolépticos
 antipurinas, 195
 aj-antitripsina, 46
 antitrombina III, 39
 antitusivos, 51-52
 antivirales, 175-181
 trastornos cutáneos, 160/
 aparato
 cardiovascular, 19-44
 digestivo, 127-136
 reproductor, 112-117
 control hormonal, 112-113
 fármacos que afectan, 113-117
 femenino, 112
 masculino, 113
 respiratorio, 45/
 urinario, 124-126
 conceptos básicos, 119
 estructura, 120/
 véase también riñones
 yuxtaglomerular, 120
 apatía, 82
 aplanamiento afectivo, 82
 apomorfina, 71/, 72
 aprotinina, 43
 aquaporinas, 120, 121
 arenavirus, 176, 176/
 L-arginina, 67
 aripiprazol, 84
 ARN polimerasa dependiente
 de ADN, 168/
 arritmias, 25
 anestesia general, 146
 auriculares, 25
 fármacos antiarrítmicos, 26-27, 26/, 29/
 inducida por levodopa, 71
 ventriculares, 25

artemisia, 186
 arteria renal, 32/, 119
 arteriolas
 aferentes, 120, 120/
 eferentes, 120, 120/
 artritis reumatoide, 155-156
 áscaris, 187, 188/
 asma, 14, 46, 47/, 48/, 161/, 162/
 e hipertensión, 32/
 asta dorsal, 138
 áscaris, 187, 188/
 atenolol, 27, 28, 102
 aterosclerosis, 36
 atorvastatina, 36-37
 atracuronio, 57/
 atropina, 58
 efectos, en el ojo, 98/
 motilidad intestinal, 133
 sistema nervioso parasimpático, 65/
 Auerbach, plexo, 132
 auranofina, 155, 155/
 aurotiomalato de sodio, 155, 155/
 axón terminal, 54-55
 azaperonas, 76
 azatioprina, 11/, 58c, 164-165
 artritis reumatoide, 155/, 156
 enfermedad inflamatoria intestinal, 135
 trasplante de órganos, 163
 azitromizina, 169/, 173
 aztreonam, 171

B

Bacillus subtilis, 174
 bacitrazina, 174
 bacteria, 167, 168/
 fármacos de elección para casos
 seleccionados, 169/
 resistencia a antibióticos, 167
Bacteroides fragilis, 169/
 barbitúricos, 11/, 74
 abuso, 86/, 87/
 ansiedad, 77
 epilepsia, 94
 barrera mucosa, 127
 Base, *véase* anfetaminas
 basófilos, 151
 beclometasona, 50, 109/, 112
 bencilpenicilina, 167, 169
 bendroflumetiazida, 31c, 124
 benserazida, 72
 benzamidas sustituidas, 83/
 benzimidazoles, 189
 benzixasoles, 83/, 84
 benznidazol, 187
 benzocaína, 52
 propiedades y usos, 145/
 benzodiazepinas, 74-76, 75/
 abuso, 86/, 87/, 89
 anestesia general, 146
 epilepsia, 95
 semividas, 76/
 benzotropina, 73
 betametasona, 109/, 111, 158, 159/
 betanecol, 65/, 125
 betaxolol, 96
 bezafibrato, 37
 bicarbonato, 106
 reabsorción, 120
 secreción, 130
 biguanidas, 105-106
 bilis, 136
 biodisponibilidad, 8-9
 bisacodilo, 133
 bisfosfatos, 117-118
 bisoprolol, 28
 bleomizina, 195
 bloqueantes
 despolarizantes (no competitivos), 57
 ganglionares no despolarizantes,
 59-60
 neuromusculares, 150
 no despolarizantes, 56-57, 57/
 a-bloqueantes, 125, 145/
 (3-bloqueantes, 28, 35, 76
 glaucoma de ángulo abierto, 96
 para la hipertensión, 32/
 hipertiroidismo, 102
 bloqueo
 cardíaco, 25
 nervioso, 143, 144
véase también anestesia local
 no selectivo de receptores, 85
 del receptor
 de histamina, 85
 muscarínico, 85
 bocio, 101, 101c
 nodular tóxico, 101
 tóxico difuso, 101
 bomba(s), 2
 dependiente de tiotropina, 99
 Na⁺/K⁺-ATPasa, 24, 53, 120, 121
Bordetella pertussis, 4, 169/
 botulismo, 56
 Bowman
 cápsula, 119, 120
 espacio, 119
 bradicardia, 58, 146
 bradricina, 30
 brea de carbón, 160
 bretilio, 27, 61/, 62
 brimonidina, 97
 Broca, área, 70/
 bromocriptina, 71/, 72
 bromuro de ipratropio, 48c, 49
 broncodilatadores, 48-50
 sintomáticos, 48
 budesonida, 50, 135
 bulbo raquídeo, 70/
 bumetanida, 123
 (3-bungarotoxina, 56
 bupivacaína, 145/
 buprenorfina, 140/, 141
 bupropión, 88

- burro, *véase* diacetilmorfina (heroína)
 busserelina, 116
 buspirona, 76
 butirato de clobetasol, 158, 159/
 butirifenonas, 83/, 84
- C**
- caballo, *véase* diacetilmorfina (heroína)
 cabergolina, 71/, 72
 cadenas laterales
 de piperazina, 84
 de piperidina, 84
 de propilamina, 84
 calcineurina, 163
 inhibidores, 163-164
 calcio, 21, 22, 22/, 117-118
 antagonistas, 33
 fármacos utilizados en trastornos,
 117-118
 fisiología, 117
 trastornos, 117
 calcipotriol, 159
 calcitonina, 99, 117, 118
 calcitriol, 118
 calicivirus, 176/
 canales
 del calcio, 55-56, 139
 iónicos, 1
 inhibición, 91-93
 proteína G, 3
 receptores unidos directamente,
 2-3, 3/
 de potasio, 53, 53/, 54/, 139
 activadores, 29
 bloqueantes, 27
 de sodio, 53, 53/, 54, 54/, 69-73
 cáncer, 191-197
 el futuro, 197
 inmunoterapia, 197
 de próstata, 116c
 quimioterapia
 citotóxica, 192-196
 conceptos, 191
 terapia hormonal, 196-197
Candida albicans, 181/
 candidiasis perianal, 136
 cannabinoides, 86/, 90
 cannabis, 86/, 87/, 90
 caolín, 135
 capilares
 glomerulares, 11-12
 peritubulares, 119
 capreomizina, 169/, 174
 cápside, 175, 175/
 captación 1 y 2, 62
 captopril, 32
 carbacol, 58, 65/
 carbamazepina, 11/, 81, 91, 95
 alivio del dolor, 143
 epilepsia, 93/, 94, 95
- carbapenem, 171
 carbidopa, 14, 61/, 62
 enfermedad de Parkinson, 71/, 72
 carbimazol, 99c, 100/, 102
 carbocisteína, 52
 carbón vegetal, 135
 carbonato de magnesio, 130
 carboplatino, 194, 196
 carboprost, 116
 carcinógenos
 epigenéticos, 15
 genotóxicos, 15
 cardiopatía isquémica
 e hipertensión, 32/
 carga, *véase* diacetilmorfina (heroína)
 carvedilol, 121c
 cascada de la coagulación, 39, 40/
 catecol-O-metiltransferasa (COMT)
 inhibidores, 62, 71/, 72, 73
 metabolismo de catecolaminas,
 62, 64
 catecolaminas, 14
 metabolismo
 por COMT, 62, 64
 por MAO, 62
 cefadroxilo, 169
 cefalea, 142
 tensional, 142
 cefalosporinas, 168/, 169-171
 primera generación, 169, 169/
 segunda generación, 169
 tercera generación, 169, 169/
 cefamandol, 169
 cefixima, 169, 169/
 cefradina, 169
 ceftazidima, 169/
 cefuroxima, 168c, 169, 169/
 celecoxib, 154
 células
 endoteliales, 39
 eucariotas, 168/
 intercalares, 120
 no nodales, 19
 nodales, 19-21
 parietales gástricas, 128, 128/
 principales, 120
 procariotas, 168/
 de tipo enterocromafín, 128,
 128/
 cerebelo, 69, 70/
 cerebro, 69
 cestodos (tenias), 187, 188/
 cetirizina, 162
 cetrotorelix, 116
 cetuximab, 197
 Chagas, enfermedad, 186
Chlamydia trachomatis, 169/
 chocolate, *véase* cannabis
 cianocobalamina, 44
 ciclizina, 131
 ciclo menstrual, 112-113, 112/
 ciclofilina, 163
 ciclofosfamida, 194
 ciclooxigenasa
 ácido
 acetilsalicílico, 41-42, 41/
 araquidónico, 151
 AINE, 151, 153
 COX, 1, 152, 154
 COX, 2, 152, 154
 ciclopentolato, 65/, 98/
 cidoplejía, 98, 98/
 ciclopléjicos, 98, 98/
 cicloserina, 169/, 174
 ciclosporina, 11/, 163-164
 artritis reumatoide, 155/, 156
 trasplante de órganos, 163
 trastornos cutáneos, 160/
 cilastatina, 171
 cilatos, 183/
 cimetidina, 11/, 129
 cinarizina, 131
 cinasa de la cadena ligera de miosina
 (MLCK), 29
 cinética
 de orden cero, 12, 12/
 de primer orden, 12, 12/
 ciprofibrato, 37
 ciprofloxacino, 11/, 134, 169/,
 171, 174
 ciproterona, 116, 158
 circulación, 29-38
 aterosclerosis, 36
 control del tono vascular, 29-30
 enterohepática, 12
 feocromocitoma, 34
 hipertensión, 30-32
 lipoproteína, 36
 shock, 34-35
 vasoconstrictores, 34-38
 cisplatino, 195
 citalopram, 80
 citarabina, 192/, 195
 citocinas, 197
 inhibidores, 156
 citocromo
 P448, 11
 P450, 10, 14c, 129
 citomegalovirus (CMV), 163c, 176
 claritromizina, 130, 169/, 173
 clindamizina, 169/, 173
 clobazam, 95
 clofazimina, 169/, 175
 clometiazol (clormetiazol), 75/, 77
 clomifeno, 115
 clonazepam, 93/, 95
 clonidina, 34, 62, 63/
 abstinencia opiode, 90
 clopidogrel, 42
 clorambucilo, 194
 cloranfenicol
 bacterias afectadas, 169/
 lugar de acción, 168/, 172/
 www.los.com

- modificación de la acción
 enzimática, 11/
 síntesis de proteínas, 168/, 172,
 173
 clordiazepóxido, 89
 clorfenamina, 161c, 162
 clormetiazol (clometiazol), 77
 cloroquina, 155, 155/, 185
 clorpromazina, 83/, 84
 clorpropamida, 105
 clortalidona, 124
Clostridium botulinum, 56
Clostridium difficile, 134, 169, 169/
 clotrimazol, 181-182
 clozapina, 83/, 84, 85
 coagulación, 39, 40-43
 cobeneldopa, 72, 73c
 cocaína, 61/, 86f 87, 87f
 efectos secundarios, 144
 inactivación, 72
 propiedades y usos, 145/
 cocareldopa, 72
 codeína, 52, 134, 140/, 141
 colchizina, 157, 157/
 colecistectomía, 136
 colecistitis, 136
 colelitiasis, 136
 cólera, 3
 colesterol, 36, 181
 litiasis biliar, 136
 colestípol, 38
 colestiramina, 38, 136
 colina, 56
 colistina, 174
 colitis ulcerosa, 135
 coloides, 44, 99, 100/
 Combivent®, 48c
 comedones, 158
 compensación cardíaca
 extrínseca, 22-23
 intrínseca, 23
 compuestos
 organofosforados, 58
 de platino, 194, 196
 conducción
 y generación de un impulso
 anómalo, 25
 nerviosa, 53-54
 conducto colector, 120-121, 123/, 124
 conjugación, 10
 (x-conotoxinas, 145/
 constrictor de la pupila, 98
 consumo de cigarrillos, 48
 contracciones uterinas, 116
 control
 dietético de diabetes, 106
 de la glucemia, 102-103
 de la glucosa plasmática, 102-103
 hormonal de la motilidad intestinal,
 131, 132
 neuronal de la motilidad intestinal,
 131, 132
 coproxamol, 139c
 corazón, 19-29
 conceptos básicos, 19-22
 contractilidad, 21-22
 control autónomo, 21
 disfunción, 22-29, 23/
 tratamiento, 23-25
 flujo sanguíneo, 19, 20/
 frecuencia y ritmo, 19-21
 coronavirus, 176/
 corpúsculo renal, 119
 corticoesteroides, 6, 11/, 61/, 155
 artritis reumatoide, 156
 efectos mayores, 109/
 exógenos, 108-110
 mecanismo de acción, 107-108
 notas terapéuticas, 111-112
 síntesis y liberación, 107, 108/
 para el shock séptico, 36
 suprarrenal, 107-112
 tópicos, 158-159, 159/
 trastorno (s)
 anal, 136
 cutáneos, 158-159
 respiratorios, 50
 uso terapéutico, 108-112, 109/
 cortisol, véase hidrocortisona
 cortisona, 107, 154
 costo, véase cannabis
 cotransportadores, 2
 cotrimoxazol, 163c, 171, 187
 COX, véase ciclooxigenasa
 Crack, véase cocaína
 cretinismo, 99
 crisantaspasa, 192/, 196
 crisis, 91, 91/
 de ausencia, 91, 93, 93/
 típicas, 91
 focales, 91, 91/
 generalizadas, 91, 91/, 93/
 parciales, 91, 91/, 93/, 95
 cristaloides, 44
 Crohn, enfermedad, 135
 cromoglicato sódico, 50
 cromogranina A, 62
Cryptococcus neoformans, 181/
 cumplimiento, paciente, 13-14
 Cushing, síndrome, 110, 111/
 cutículas de ispágula (*Plantago ovata*),
 38, 133
D
 D9-tetrahidrocanabinol (THC), 90
 dacarbazina, 196
 dactinomizina, 195
 dama blanca, véase diacetilmorfina
 (heroína)
 danazol, 116
 dantrón, 133, 134
 dapsona, 169/, 175, 185
 déficit de atención, 82
 deflazacort, 111
 delirio alcohólico, 89
 demencia, 73
 denosumab, 118
 dependencia, fármaco, 86, 141
 depresión, 77-78
 endógena, 77
 reactiva, 78
 depresivos
 centrales, 86/, 88-89, 147-148
 véanse también antidepresivos tricíclicos
 depresores centrales, 86/, 88-89
 derivados de la vitamina A, 160/
 dermatitis (eczema), 158, 158/
 dermatofitos, 181/
 descongestivos, 51
 desflurano, 148
 desirudina, 41
 desmopresina, 35-36, 43
 desoxicortona, 109/
 despolarización, 21
 dexametasona, 109/, 111
 dextropropoxifeno, 140/, 141
 diabetes
 e hipertensión, 32/
 mellitus, 102-107
 características, 104/
 control de la glucosa plasmática,
 102-103
 dependiente de insulina (DMID;
 tipo 1), 104, 104/
 hipoglucemia, 106-107
 insulina, 103-104
 no dependiente de insulina
 (NIDDM; tipo 2), 104,
 104/
 secundaria, 104
 tratamiento, 104-105
 diacetilmorfina (heroína)
 abuso, 86/, 87/, 89-90
 acción, 7
 analgésicos opiáceos, 140/, 141
 diacilglicerol (DAG), 4-5, 103
 diarrea, 132/, 134-135
 diazepam, 76, 76/, 93/, 95, 146
 dibenzazepina, 94
 dibenzodiazepinas, 83/, 84
 díclicloverina, 133
 diclorhidrato de betahistina, 131
 didanosina (ddl), 179
 didrogestrona, 115
 diencéfalo, 69
 dietilamida del ácido lisérgico clase B
 (LSD), 86/, 87/, 90
 dietilcarbamazina, 188/, 189
 dietilestilbestrol, 197
 difenhidramina, 77
 difenilbutilpiperidinas, 83/, 84
 digitoxina, 23
 digoxina, 23
 dihidrocodeína, 140/, 141

- dihidrofolato
 reductasa, 171
 sintetasa, 171
- dihidropiridina AC, 28-29
- dihidropteroato sintetasa, 185
- dihidrotestosterona, 125
 como andrógeno, 116
- dihidroxifenilalanina (dopa), 62
- diloxanida, 186
- diltiacem, 27, 29, 29c, 33
- dinitrato de isosorbida (ISDN), 28
- dinoprostona, 116
- dinorfinas, 139, 140/
- dipiridamol, 42
- dipivefrina, 97
- discinesia
 inducida por levodopa, 71-72
 tardía, 85
- discinesia tardía, 85
- disentería, 186
 amebiana, 186
- disfunción eréctil, 125-126
- dislipidemia e hipertensión, 32/
- disopiramida, 26
- distribución, fármacos, 9-10
- ditranol, 159
- diuréticos, 14, 24
 ahorradores de potasio, 34, 124
 del asa, 24c, 122/, 123
 para la hipertensión, 34
 causas de edema, 121c
 para la hipertensión, 32/, 34
 osmóticos, 124
 tipos, 123-124
véanse también diuréticos del asa;
 diuréticos ahorradores
 de potasio; diuréticos
 osmóticos; tiazidas
- diyodotirosina (DIT), 99, 100/
- dobutamina, 24, 35, 63/
- docusato de sodio, 134
- dolor, 137-150
 cefalea, 142
 conceptos básicos, 137-140
 neurálgico, 142-143
 percepción, 137-138
- domperidona, 71/, 72
 antes de la anestesia general, 147c
 motilidad intestinal, 133
 náuseas y vómitos, 131
- donepezilo, 73
- dopa descarboxilasa, 62, 70
- L-dopa (levodopa), 14, 62, 70-72, 71/
- dopamina, 24, 35, 69
 agonistas, 71/, 72
 antagonistas, 83/, 84, 85, 131
 fármacos
 que estimulan la liberación, 72
 que incrementan la actividad,
 70-73
 precursores, 70-72, 71/
- dorzolamida, 97
- dosulepina (dotiepina), 79
- doxapram, 51
- doxazosina, 33, 125
- doxiciclina, 173
- doxorrubizina, 195
- drogas psicomiméticas, 90
- E**
- ecotiofato, 58
- eczema, *véase* dermatitis
- edema, causas subyacentes, 121c
- edrofonio, 57
- efavirenz, 179
- efectos
 cardiovasculares
 de los corticoesteroides, 109/
 de la L-dopa, 71
 psicológicos del antagonismo
 dopaminérgico, 85
 secundarios
 de fármacos, 15
 psiquiátricos, inducidos por
 levodopa, 71
- efedrina, 14, 35, 51, 61/, 62
- eicosanoides, 151, 152/, 155
- eje hipotalámico-hipofisario, 113
- oválico, 112, 112/
 suprarrenal, 107, 108/
- electrolitos, diarrea, 134
- embarazo, 15, 32/
- emolientes, 160
 con titanio, 160
 con cinc, 160
- enalapril, 32, 121c
- encefalinas, 139, 140/
- encéfalo, 69, 70/
- endorfinas, 139, 140/
- endotelio, lesión, 39
- enfermedad(es)
 infecciosas, 167-189
 antibacterianos, 167-175
 antifúngicos, 181-183
 antihelmínticos, 187-189
 antiprotozoarios, 183-187
 antivirales, 175-181
- inflamatoria intestinal, 135
- obstructivas de las vías respiratorias,
 46-48
 tratamiento, 48-51
- pulmonar obstructiva crónica
 (EPOC), 46-48, 49/
 por reflujo gastroesofágico (ERGE),
 127, 129, 129/, 133
 del sueño, 186
- enfisema, 46
- enflurano, 148, 149-150
- enlaces peptídicos, 172/, 173
- enoximona, 24
- entacapona, 61/, 62, 71/, 72, 73
- Entamoeba histolítica*, 186
- enterobacteria, 169/
 enterococos, 169/, 171
 enzimas, 2
 digestivas, 127
- eosinófilos, 46, 151
- epilepsia, 90-95
 causas, 91
 gran mal, 91
 psicomotora, 91, 91/
 tonicoclónica, 91, 93/
 tratamiento, 91-95
véanse también antiepilépticos
- epinefrina, *véase* adrenalina
- epirubizina, 194
- epitilona, 195-196
- epoetina, 44
- epóxido de vitamina K, 40
- epitifbatida, 42
- ergocalciferol, 118
- ergometrina, 116
- ergosterol, 181-182
- eritromizina, 11/, 134, 169/, 173
- eritropoyetina, 44
- ertapenem, 171
- escalera analgésica, 137, 137/
- escualeno oxidasa, 182-183
- esfínter esofágico inferior
 (EEI), 129
- espermatogénesis, 113
- espironolactona, 24, 123/, 124
- esporozoitos, 184
- esporozoos, 183/
 esquizofrenia, 82-86
 epidemiología, 82
 síntomas y signos, 82
 teorías, 82
 tratamiento, 82-83
- esquizontes, 184
- esquizonticidas, 184/, 185
- estabilizadores
 del estado de ánimo, 81
 de los mastocitos, 50, 162/
- estado epiléptico, 91, 93/, 95
- estafilococos, 167, 169/, 171
- estanozolol, 116
- estasis gástrica, 133
- estatinas, 36-37
- estavudina (d4T), 179
- estereoselectividad de los anestésicos,
 148-149
- esteroides
 anabolizantes, 87/, 116
 andrógenos, 87/
 corticosuprarrenales, 197
- estibogluconato, 187
- estimulación nerviosa simpática, 66/
 estimulantes
 centrales, 86f 87-88
 respiratorios, 51
- estoma, 136
- estómago
 conceptos básicos, 127

- prevención y tratamiento de la úlcera péptica, 129-130
- reflujo gastroesofágico, 127, 129, 129/
úlcera péptica, 127-128, 128/, 130
- estradiol, 115
- estreñimiento, 133-134
- estreptocinasas, 42
- estreptococos, 169/
estreptomizina, 169/, 172
- estriol, 115
- estrógenos, 112-113, 112/, 197
agonistas, 115
antagonistas, 115, 197
- etambutol, 169/, 174, 175
- etamsilatol, 43
- etanercept, 156
- etanol, 11/, 12, 88-89
- etidronato disódico, 117
- etomidato, 148
- etopósido, 195
- etosuximida, 91, 93, 93/, 94
- everolimús, 196
- excitabilidad neuronal, 91-93
- excreción
fármacos, 11-12
gastrointestinal, 12
renal, 11-12
gastrointestinal, 12
renal de fármacos, 11-12
- éxtasis (MDMA), 86/, 87-88, 87/, 129
- Exúbera®, 105
- F**
- factor(es)
atenuador de la oleada
de gonadotropinas, 112
de coagulación, 43
véase también cada factor específico
de crecimiento epidérmico, 5
humano, (HER2) receptor, 2, 197
- estimulante de las colonias
de granulocitos recombinante
humano (rh-G-CSF), 197
de granulocitos-macrófagos
(GM-CSF), 197
- liberador de corticotropina (CRF),
107, 108/
de necrosis tumoral (TNF), 197
de necrosis tumoral (TNF)-a, 156
nuclear de linfocitos T activados
(NF-ATc), 163
de relajación derivado del endotelio
(EDRF), 30, 65
tisular, 39
- factor V, 39
- factor VII, 39
- factor Vila, 39
- factor VIII, 39
- factor IX, 39
- factor X, 39
- factor XI, 39
- famciclovir, 178
- farmacocinética, 8-15, 143
absorción, 8-9
administración, 8
anestesia general, 149
aspectos matemáticos, 12-13
definición, 8
distribución, 9-10
excreción, 11-12
metabolismo, 10-11
- farmacodependencia y drogodependencia,
86-90, 86/
definiciones, 86
fármacos utilizados, 86-90, 86/
farmacodinámica, 8, 14
- farmacología
bases moleculares, 1-6
cómo actúan, 1
definición, 1
nombres y clasificación de los
fármacos, 1
sistemas de transporte, 1-2
- fármacos
abstinencia, 86
agonistas, 5-6, 7/
alquilantes, 192, 192/, 194-195
antagonistas, 6-8, 7/
antecedentes del paciente, 15-16
anticolinérgicos, 49
enfermedad de Parkinson, 71/, 73
anticolinérgicos, 57-58
enfermedad de Alzheimer, 73
sistema nervioso parasimpático, 65
antidiarreicos, 132/, 134-135
antidopaminérgicos, 130
antieméticos, 76, 90, 131
migraña, 142
antifúngicos, 181-183
lugares de acción, 182/
trastornos cutáneos, 160/
antihipertensivos de acción
central, 34
antiinflamatorios, 151-155
esteroides, *véase* glucocorticoides
glucocorticoides, 50, 109, 109/,
110/
no esteroideos (AINE), 14, 50,
151-154, 153/, 154/
alivio del dolor, 139c
antes de la anestesia general, 146
dolor neurálgico, 142
efectos
adversos generales, 154/
clínicos mayores, 153/
gota, 157
migraña, 142
notas terapéuticas, 154
úlceras asociadas, 130
trastornos respiratorios, 50
antimotilidad de tipo opiáceo, 132/,
134
- antiobesidad, 135-136
- antiprotozoarios, 183-187
- antirreumáticos modificadores de la
enfermedad (FARME), 151,
155, 155/
bloqueantes ganglionares, 58-60
carcinógenos, 15
citotóxicos, 44
antibióticos, 192/, 193/, 194, 195
artritis reumatoide, 155/
efectos adversos, 194/
enfermedad inflamatoria
intestinal, 135
lugar de acción, 192/
quimioterapia oncológica, 191,
192-196
clasificación, 1
controlados, 86, 87/
dependencia, 115
desarrollo, 16-17, 16/
efectos adversos, 1-2
eméticos, 131
específicos
del ciclo, 192
de fase, 192, 193/
estimulantes ganglionares, 58
hipolipemiantes, 36-38
inductores enzimáticos, 11/
inhibidores enzimáticos, 11/
interacciones, 14
metabolismo, *véase* metabolismo,
fármacos
midriáticos, 98, 98/
neurolépticos, 69, 82, 83-84
atípicos, 84
clases, 83/
efectos adversos, 84-90, 84/
típicos, 83-84
nombres, 1, 2/
oxitócicos, 116-117
postsinápticos, 56-57, 57/
sistema nervioso
parasimpático, 65-66
simpático, 62
presinápticos, 56
sistema nervioso
parasimpático, 65
simpático, 61-62
para profilaxis, 50
sobredosis, 11
tolerancia, 86, 86/
fase de meseta, 19
fatiga tetánica, 56-57
febuxostat, 157
FEC (5-fluorouracilo, epirubicina
y ciclofosfamida), 194
felodipino, 28
fenamatos, 153/, 154
fenazozina, 140/, 141
fencididina (PCP), 86/, 139
fenelzina, 61/, 62, 78/, 80
fenilbutazona, 154

- fenilefrina, 35, 63/, 98
 fenindiona, 40
 fenitoína, 11/, 26, 91, 129
 alivio del dolor, 143
 epilepsia, 93, 93/, 95
 fenobarbital, 11/, 93/, 94
 fenol, 136, 160
 fenómeno de desaparición, 148-149
 fenotiazinas, 83-84, 83/, 131
 fenoxibenzamina, 34, 60-61
 fenoximetilpenicilina, 169
 fentanilo, 140, 144c, 146, 146/, 147c
 fentolamina, 34, 60-61, 63/
 feocromocitoma, 34
 ferriprotoporfirina IX, 185
 fibras
 posganglionares, 58
 preganglionares, 58
 fibratos, 37-38
 fibrilación auricular, 24, 25c
 fibrina, 39
 fibrinógeno, 39
 fibrinólisis, 39
 fibrinolíticos, 42
 efecto en la cascada
 de la coagulación, 40/
 para trastornos hemorrágicos, 42
 fibroblastos, 155
 fiebre del heno, 161/, 162/
 filgrastim, 197
 filtración glomerular, 11, 119
 finasterida, 116, 125
 fisostigmina, 58
 fisuras anales, 136
 flagelados, 183/
 flecainida, 26, 26/
 flucitosina, 183
 flucloxacilina, 168c, 169
 fluconazol, 182
 hidrocloridato, 109/, 112
 flufenazina, 83/, 84
 flumazenilo, 51, 74-76
 fluorodesoxiuridina monofosfato, 195
 fluoroquinolonas, 169/
 fluorouracilo, 195
 5-fluorouracilo, 183, 191c, 192/, 196
 epirubina y cidofosfamida
 (FEC), 194
 fluoxetina, 78/, 80
 flupentixol, 83/, 84
 flutamida, 197
 fluticasona, 48c, 50
 fluvoxamina, 80
 folato, 44, 171
 folcodina, 52
 formación del coágulo, 39
 fosfatidilinositol (45) bisfosfato, 4-5
 fosfato de inositol, 4-5
 fosfenitoína, 95
 fosfodiesterasa (PDE), 49, 125
 inhibidores, 24, 125-126
 fosfolipasa A2, 151, 155
 fosfolipasa C (PLC), 4-5, 29, 41
 Frank-Starling, curva, 23, 23/
 fumarato de quetiapina, 84
 furosemda, 123
- G**
- gabapentina, 93/, 94
 galamina, 57/
 galantamina, 73
 gametocitos, 184
 ganciclovir, 178
 ganglios
 autónomos, 58-60
 basales, 69, 70/
 ganirelix, 116
 gastrina, 128, 128/
 gastrinoma, 128
 gemeprost, 116
 gemfibrocilo, 37
 generación
 automática de un impulso
 anómalo, 25
 estimulada de un impulso
 anómalo, 25
 genes de respuesta a corticoesteroides
 (GRC), 107
 genomas, 168/
 gentamicina, 169/, 172
 gestrirona, 116
Giardia lamblia, 186
 giardiasis, 186
 glaucoma, 95-96
 de ángulo
 abierto, 95
 tratamiento, 96-98
 cerrado, 95, 98
 glibenclamida, 105
 glicerol, 36, 98
 gliclazida, 105
 globulina de unión a tiroxina, 99, 100
 glomérulo, 119
 glucagón, 103, 107
 glucocorticoides, 107, 154-155
 antiinflamatorios, 50, 108, 109/, 110/
 efectos
 mayores, 109/
 secundarios, 110, 111/
 enfermedad inflamatoria intestinal,
 135
 inmunodepresores, 163, 165
 notas terapéuticas sobre fármacos
 específicos, 111-112
 síntesis y liberación, 107
 trastornos alérgicos, 162/
 utilizados en terapéutica, 109/
 glucopéptidos, 168/, 171
 glucosa
 diabetes mellitus, 102-103, 107
 hipoglucemia, 106-107
 glucósidos cardiotónicos, 23-24, 124
 glucosuria, 104
 glutación, 10
 GMPc (guanosín monofosfato cíclico),
 5, 28, 67, 125
- gónadas
 femeninas, 112
 masculinas, 113
 gonadotropina(s), 112
 coriónica humana, 87/
 goserrelina, 116
 gota, 32/, 151, 156-157, 157/
 Graves, enfermedad, 101
 grifa, véase cannabis
 griseofulvina, 183
 guanetidina, 61/, 62
 guanilil ciclasa, 5, 30, 67, 125
 guanosín
 difosfato (GDP), 3, 4/
 monofosfato cíclico (GMPc),
 véase GMPc (guanosín
 monofosfato cíclico)
 trifosfato (GTP), 3, 4/
- H**
- H, véase diacetilmorfina (heroína)
 habones y urticaria, 161/, 162/
 hachís, 90
Haemophilus influenzae, 169/, 173
 haloperidol, 82c, 83/
 halotano, 148, 149
 Hashimoto, tiroiditis, 99
Helicobacter pylori, 12e, 130, 173
 hematoma, 38
 hemicolinio, 56
 hemofilia, 41
 hemorroides, 136
 hemostasia, 38-39
 tratamiento de los trastornos, 40-43
 Henderson-Hasselbalch, ecuación, 9, 143
 Henle, asa, 119, 120/, 122/, 123
 hepadnavirus, 176/
 heparina(s), 40/, 41
 de bajo peso molecular (HBPM), 41
 heroína, véase diacetilmorfina (heroína)
 herpesvirus, 176, 176f
 hexametonio, 59/
 hidralazina, 24c, 33
 hidrato de doral, 75/, 77
 hidrocloreto de mecisteína, 52
 hidrocortisona, 107, 109/
 enfermedad inflamatoria intestinal,
 135
 notas terapéuticas, 111
 shock anafiláctico, 161c
 trastornos cutáneos, 158, 159/
 hidrólisis, 10
 hidroperoxidasas, 154
 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A
 reductasa, inhibidores,
 36-37

hidroxibalamina, 44
 hidróxido de aluminio, 130
 hidroxiprogesterona, 115
 hidroxiquinina, 155, 155/
 5-hidroxitriptamina (5-HT), 75/
 bloqueantes, 83/, 84
 5-hidroxitriptamina 1A (5-HT_{1A}), 76
 5-hidroxitriptamina 3 (5-HT₃),
 receptor, 131
 antagonistas, 76, 131
 hidroxiurea, 192/, 196
 hierba, *véase* cannabis
 hierro, 43-44
 hígado
 coagulación, 39
 daños, 149
 hioszina, 65/, 131, 147c
 hipercalcemia, 117
 hiperlipidemias, 36
 primarias, 36
 secundarias, 36
 hiperplasia prostática benigna (HBP),
 124-125
 hipertensión, 30-32, 32/
 esencial, 30-31
 primaria, 30-31
 secundaria, 31-32
 hipertiroidismo, 101-102
 causas, 101/
 tratamiento, 102
 hipnóticos, 74-77, 75/
 no benzodiazepínicos, 74, 76
 trastornos del sueño, 74-77
 hipnozoítos, 184
 hipófisis, 109/, 112
 hipogluceemia, 106-107
 hipoglucemiantes orales, 105-106
 hipotálamo, 99, 112, 121
 corticoesteroides, 109/
 hipotensión, 36, 149, 150
 inducida por levodopa, 71
 hipotiroidismo, 99
 causas, 101/
 tratamiento, 100-101
 hirudinas, 41
 histamina, 57, 128
 trastornos alérgicos, 161, 162-163
 homeostasia de los sustratos
 energéticos, 103/
 hormonas, 2, 196-197
 adrenocorticotropa (ACTH), 107,
 108/, 109
 antidiurética (ADH), 35-36, 121
 estimulante
 del foliculo (FSH), 112, 112/
 de la tiroides (TSH), 99, 100/
 liberadora
 de gonadotropina (GnRH), 112,
 112/, 197
 agonistas, 116
 antagonistas, 116
 de tirotropina (TRH), 99

luteinizante (LH), 112, 112/
 oválicas, 112
 paratiroidea (PTH), 117
 tiroideas, 6, 100/, 101/
 control de la secreción, 99
 producción, 99
 véase también cada hormona específica
 hormonoterapia sustitutiva
 (THR), 115
 hueso, 117-118
 fármacos utilizados en los trastornos,
 117-118
 fisiología, 117
 trastornos, 117
 humor acuoso, 95, 96/
 fármacos utilizados
 para aumentar el drenaje, 98
 para inhibir la producción, 96-97
 glaucoma de ángulo abierto, 96-97
 humor vitreo, 95

I
 ibuprofeno, 152, 154, 156c
 ictericia nuclear (*kemicterus*), 171
 imágenes retrospectivas, 90
 imatinib, 196
 imipenem, 169/, 171
 imipramina, 61/, 78/, 79
 implante liberador
 de etonogestrel, 114
 impotencia, 125-126
 inactivación, 62, 64
 incontinencia
 de esfuerzo, 125
 de urgencia, 125
 urinaria, 125
 verdadera, 125
 indapamida, 124
 indinavir, 179, 180
 indometazina, 154, 157/
 inducción
 anestesia general, 146, 146/
 enzimática, 14
 innervación del músculo esquelético,
 54-55
 infección
 por helmintos, 187, 188/
 por hongos, 181, 181/
 véase también fármacos antifúngicos
 por protozoos, 183, 183/
 inflamación, 151-155
 artritis reumatoide, 155-156
 fármacos antiinflamatorios, *véase*
 fármacos antiinflamatorios
 gota, 156-157, 157/
 metabolitos del ácido araquidónico,
 151, 152/
 trastornos cutáneos, 157-160
 infliximab, 135, 156
 inhaladores, 50-51

inhibición
 competitiva, 152
 irreversible, 152
 inhibidor(es)
 de la anhidrasa carbónica (IAC), 97
 aniónicos, 100/, 102
 de la bomba de protones (IBP), 129,
 146
 de la cinasa mTOR, 196
 de la colinesterasa, 54-56
 enfermedad de Alzheimer, 73
 sistema nervioso parasimpático, 65
 de la dopa descarboxilasa periférica,
 71/
 de la enzima convertidora de la
 angiotensina (ECA)
 para la hipertensión, 31/, 32
 sistema renina-angiotensina, 30,
 31/
 de la fusión, 180
 glucoproteína IIb/IIIa, 42
 de la a-glucosidasa, 106
 de la HMG CoA reductasa, 36-37
 irreversibles de MAO, 80
 de la β-lactamasa, 169/
 de la MAO, *véase* inhibidores de
 la monoaminooxidasa
 (IMAO)
 de la mitosis, 192/, 193/, 194, 195-196
 de la monoaminooxidasa (MAO), 80
 acción modificadora de enzimas,
 11/
 actividad dopaminérgica, 72
 desaparición de las reservas de
 noradrenalina, 62
 enfermedad de Parkinson, 71/,
 72-73
 interacciones farmacológicas, 14,
 16
 lugar de acción, 79/
 mecanismo de acción, 78/
 teoría de las monoaminas
 en la depresión, 77
 de la multincinasa, 196
 de la neuraminidasa, 178
 de la proteasa, 179-180
 de la recaptación de la serotonina-
 noradrenalina (IRSN), 77,
 78/, 79/, 80
 reversibles de la MAOA (IRMA), 78/,
 79/, 80
 selectivos de la recaptación de la
 serotonina (ISRS), 78/,
 79/, 80
 de la topoisomerasa I, 196
 de la topoisomerasa II, 195
 de la transcriptasa inversa
 análogos nucleósidos, 179
 no nucleósidos, 179, 180
 nucleósidos, 179, 180
 de la vía del factor tisular, 39
 de laxantín oxidasa, 157

- inhibina, 113
- inmunodepresores, 163-165
- artritis reumatoide, 155/, 156
 - corticosteroides, 109, 109/, 110/
 - enfermedad inflamatoria intestinal, 135
 - gota, 157/
- inmunoglobulina(s), 178
- anticitomegalovirus (IgCMV), 178
 - frente a varicela zóster (IgVZ), 178
 - humana normal (HNIg/ γ -globulina), 178
- inmunoglobulina E (IgE), 161
- inmunomoduladores, 180
- inmunoterapia, 191, 197
- inosina monofosfato deshidrogenasa (IMPDH), 165
- inositol (1,4,5) trifosfato (IP3), 4-5, 29, 103
- insomnio, 74
- insuficiencia cardíaca
- congestiva (ICC), 22-23, 23/
 - fármacos, 23-25, 29/
 - e hipertensión, 32/
- ventricular
- derecha, 22, 23/
 - izquierda, 22, 23/
- insulina, 5, 103-104, 103/
- de acción
- corta, 105, 105/
 - intermedia, 105
 - prolongada, 105
 - rápida, 105, 105/
- administración, 8
- aspart, 104c, 105
- isófana, 104c, 105/
- protamina cinc, 105
- tratamiento de la diabetes mellitus, 104-105, 105/
- interacciones farmacorreceptor, 6-8
- intercambio de sangre, 43-44
- interferones (IFN), 180, 197
- interleucina (IL)-1, 155, 156
- interleucina (IL)-2, 163, 197
- intestino, 131-136
- conceptos básicos, 131-132
 - enfermedad inflamatoria intestinal, 135
 - fármacos que modifican la motilidad, 131, 132/
 - obesidad, 135-136
 - trastornos anales, 136
- intoxicación por metanol, 88
- inyección de fármacos por vía intravenosa, 8
- ionización, anestésicos locales, 143
- ipecacuana, 131
- ipratropio, 65/
- iridotomía, 98
- irinotecán, 197
- iris, 98
- isocarboxazida, 80
- isoflurano, 148, 150
- isoniazida, 169/, 174, 175
- isoprenalina, 60, 63/
- isquemia miocárdica, 25
- itraconazol, 182
- ivermectina, 188/, 189
- ixabepilona, 195
- J**
- jaco (heroína), *véase* diacetilmorfina (heroína)
- K**
- ketamina, 86/, 148
- ketoconazol, 181
- L**
- labetalol, 63/
- lactancia materna, 15
- lactulosa, 133
- Lambeth, convenciones, 25
- lamivudina (3TC), 179, 180c
- lamotrigina, 93
- alivio del dolor, 143
 - epilepsia, 93/, 94
- Langerhans, islotes, 102
- lansoprazol, 129
- latanoprost, 96
- laxantes, 132/, 133-134
- emolientes, 134
 - véanse también* modificadores de heces
 - estimulantes, 133-134
 - formadores de masa, 133
 - osmóticos, 133
- lecitín colesterol aciltransferasa (LCAT), 36
- Legionella*, género, 169/
- Leishmania*, género, 187
- leishmaniasis, 187
- lepirudina, 41
- lepra, 174
- lepromatosa, 175
 - tuberculoides, 175
- leptina, 136
- leucocitos, 151
- leucotrienos, 50, 151, 152/, 155
- trastornos alérgicos, 161
- leuprorrelina, 116
- levadura(s), 181/
- de tipo hongos, 181/
 - verdaderas, 181/
- levamisol, 189, 197
- levetiracetam, 95
- levodopa (L-dopa), 14, 62, 70-72, 71/
- levonorgestrel, 114
- levotiroxina, 100
- sódica, 100
- Leydig, células, 113, 113/
- liberación
- de calcio inducida por calcio, 21
 - presináptica, 56, 56/
- lidocaína, 26, 26/, 80, 144
- efectos adversos, 144
 - propiedades y usos, 145/
- lincosamidas, 172, 173
- linfocinas, 163
- linfocitos, 151
- linfocitos T, 163
- proliferación, 159
 - supresión, 164/
- liotironina, 100-101
- lipasa, 136
- lipocortina, 155
- lipooxigenasa, 151
- lipoproteína(s)
- de alta densidad (HDL), 33, 36
 - de baja densidad (LDL), 33, 36
 - circulación, 36
 - lipasa (LPL), 36
 - de muy baja densidad (VLDL), 33, 36
- líquido (s)
- cefalorraquídeo (LCR), 144
 - por vía intravenosa, 44
- lisinopril, 32
- lisis, 168/, 169
- lispro, 105
- Listeria monocytogenes*, 169/
- lisurida, 71/, 72
- litiasis biliar, 136
- litio, 81
- lobelina, 58
- lóbulo
- frontal, 70/
 - occipital, 70/
 - parietal, 70/
 - temporal, 70/
 - epilepsia, 91
- lofepamina, 78/, 79, 80
- lombrices, 187, 188/
- loperamida, 134
- loratadina, 162
- lorazepam, 76/, 93/, 95
- lormetazepam, 76/
- losartán, 33
- LSD, 86/, 87/, 90
- lumefantrina, 186
- lumiracoxib, 154
- M**
- macrófagos, 151, 155
- macrólidos, 168/, 169/, 172, 173
- lugar de acción, 168/, 172/
 - polieno, 181
- mácula densa, 120

- mal viaje, 90
 malaria, 155, 155/, 184-186, 184/
 manía, 77, 79, 81c
 manitol, 98, 124
 mantenimiento
 anestesia general, 146, 146/
 con líquidos, diarrea, 134
 Maraviroc, 180-181
 marcapasos potencial, 21
 maña (cannabis), véase cannabis
 marihuana, 90
 MDMA (éxtasis), 86/, 87-88, 87/, 129
 mebendazol, 188/, 189
 mebeverina, 133
 mecanismo de control por compuertas,
 137-138
 mecloretamina (clormetina), 196
 mediadores de la inflamación, 151
 bronquial, 46
 medroxiprogesterona, 115
 médula
 espinal, 69, 70/
 suprarrenal, 60
 mefloquina, 185
 Meissner, plexo, 132
 melarsoprol, 187
 melfalán, 194
 membrana(s)
 celulares, 9, 168/
 plasmática, 168/
 menopausia, 115
 mentol, 160
 mercaptopurina, 164, 192/, 195
 meropenem, 171
 merozoítos, 184
 mesalazina, 135
 mescalina, 86/, 90
 mesterolona, 115
 metabolismo
 fármacos, 10-11
 factores que lo afectan, 11
 inductores enzimáticos, 11/
 intoxicación por paracetamol, 11
 lugares, 10
 reacciones metabólicas
 de fase, 1, 10
 de fase, 2, 10
 de las grasas, corticoesteroides, 109/
 de los hidratos de carbono,
 corticoesteroides, 109/
 de los nucleótidos, 168/
 de proteínas, corticoesteroides, 109/
 metabolitos del ácido araquidónico,
 151, 152/, 155
 metacolina, 65/
 metadona, 86/, 90
 metformina, 105
 14a-metil esteróles, 181-182
 1 -metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-5(1H)-
 monobactam, 171
 (MPTP), 69
 metilcelulosa, 133, 135, 136
 a-metildopa, 61/, 62
 metildopa, 34
 metilenedioximetanfetamina,
 véase MDMA
 a-metilnoradrenalina, 62
 metiltirosina, 62
 metionina, 11
 metodopramida, 131
 antiemesis en el postoperatorio, 146
 motilidad intestinal, 133
 método de la bala mágica, 197
 metolazona, 124
 metoprolol, 14c, 15/, 28
 metotrexato, 135, 155/, 160/, 192/, 195
 metronidazol, 130, 169/, 173, 188/
 disentería amebiana, 186
 enfermedad inflamatoria
 intestinal, 135
 giardiasis, 186
 vaginitis por tricomonas, 186
 mexiletina, 26
 miastenia grave, 56/, 57, 58
 micobacterias, 174-175
 micofenolato mofetilo, 163, 165
 miconazol, 181
 micosis, 181, 181/, 183
 midazolam, 76/, 146, 147c
 midriasis, 98
 mifepristona, 115
 migraña, 142
 milrinona, 24
 mineralocorticoides, 154
 efectos mayores, 109/
 notas terapéuticas, 112
 síntesis y liberación, 107
 utilizados en terapéutica, 109/
 minipildora, 114
 minociclina, 173
 minoxidil, 33
 mióticos, véase agonistas del receptor
 muscarínico
 mirtazapina, 78/, 80-81
 misoprostol, 130
 mitotano, 196
 mixedema, 99
 modobemida, 78/, 80
 moco, 127
 modelo monocompartimental,
 12-13, 13/
 modificadores de heces, 132/, 134
 modulador selectivo del receptor
 de estrógenos, 118
 mohos, 181/
 molécula(s)
 en la absorción, efecto del tamaño, 9
 transportadoras, 2
 monoaminoxidasa (MAO), 62
 monoaminoxidasa A (MAO_A), 80
 monoaminoxidasa B (MAO_B), 80
 monobactam, 171
 monohidrato de dextrosa (glucosa), 107
 mononitrato de isosorbida (ISMN), 28
 monoyodotirosina (MIT), 99, 100/
 montelukast, 50
 MOPP (medoretamina, vincristina,
 procarbazona
 y prednisona), 196
 morfina, 9, 139c, 140, 140/
 abuso, 86/
 notas terapéuticas, 141
 motilidad, intestinal, 131, 132/
 estimulantes, 132-133, 132/
 movimiento circular de reentrada, 25
 moxisilato, 98
 moxonidina, 34
 mTOR (diana en los mamíferos
 de rapamizina), 196
 mucolíticos, 52
 muscarina, 65/
 músculo
 ciliar, 98
 detrusor, 125
 liso, fármacos que actúan en él
 directamente, 132/, 133
 Mycobacterium avium cellulare, 173
 Mycobacterium leprae, 169/, 174
 Mycobacterium tuberculosis, 167, 169/,
 172, 174
 Mycoplasma pneumoniae, 169/
N
 N-acetil-p-benzoquinona, 11
 N-acetilcisteína, 11
 N-metil-D-aspartato (NMDA)
 antagonistas, 93
 receptores tipo glutamato, 148
 nabilona, 131
 nalbufina, 140/, 141
 naloxona, 7, 51, 141
 naltrexona, 141-142
 nandrolona, 116
 náuseas, 71, 130-131
 anestesia general, 146
 causas, 131/
 inducidas por levodopa, 71
 nebulizadores, 50-51
 necrosis hepática, 149
 nedocromil sódico, 50
 nefrona, 119-121, 120/
Neisseria gonorrhoeae, 169/
Neisseria meningitidis, 169/
 nelfinavir, 179
 nematodos (áscaris), 187, 188/
 neostigmina, 58
 nervios
 no adrenérgicos no colinérgicos
 (NANC), 46
 parasimpáticos, 46, 66/
 netilmizina, 172
 neumonía, pneumocistis, 187
 neurolépticos
 atípicos, 83/, 84
 típicos, 83-84, 83/

- neuronas
 dopaminérgicas, 69
 motoras, 54-55
 tuberoinfundibulares, 85
- neuropéptido Y, 136
- neurotransmisión no adrenérgica, no colinérgica (NANC), 125
- neurotransmisores, 2
- neutrófilos, 46, 151, 155, 159
- nevirapina, 179, 180, 180c
- nidosamida, 187, 188/
- nicorandil, 29
- nicotina, 58
 abuso, 86/, 88
 medicamentos, 88
- nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (reducido) (NADPH), 10
- nieve, véase cocaína
- nifedipino, 28, 29, 29c, 33
- nifurtimox, 187
- niños, cumplimento, 14
- nistatina, 136, 163c, 181
- nitratos, 24
 orgánicos, 28
- nitrazepam, 76/
- nitrofurantoína, 169/, 173
- nitroprusiato sódico, 33
- nociceptores, activación, 137, 138/
- nocturia, 125c
- nódulo
 auriculoventricular (NAV), 19, 20/
 sinoauricular (NSA), 19, 20/
- noradrenalina, 35, 46, 60, 61/, 63/
 fármacos
 que aumentan la síntesis, 62
 que disminuyen la síntesis, 62
 que favorecen la liberación, 62
 que inhiben
 su almacenamiento, 62
 la desaparición del material extravasado de los depósitos, 62
 su liberación, 62
 inactivación, 62
 síntesis, 61
- noretisterona, 115
- O**
- obesidad, 135-136
- oclusión
 arterial, 39
 venosa, 39
- ofatumumab, 197
- ojo, 95-98, 96/
 exploración, 98
 glaucoma, 95-96
 receptores M₄, 65
- olanzapina, 83/, 84
- olsalazina, 135
- omeprazol, 129, 130, 156c
- ondansetrón, 76, 131
- opioides, 86/, 140/
 abuso, 86/, 89-90
 débiles, 140, 140/, 141-142
 efectos secundarios, 140
 endógenos, 139-140, 140/
 potentes, 140, 140/, 141
 para tos no deseada, 52
- orden cinético, 12, 12/
- orfenadrina, 73
- orina, 119
- orlistat, 135-136
- ortomixovirus, 176/
- oseltamivir, 178
- osteodastos, 117
- osteodistrofia, 117
- osteomalacia, 117
- osteoporosis, 117
- ovarios, 112
- oxaliplatino, 196
- oxcarbazepina, 94
- oxibuprocaína, 145/
- oxibutinina, 125
- oxicámicos, 153/, 154
- oxidación, 10
- óxido
 nítrico (NO), 28, 30, 66-67
 erección, 125
 vías de dolor, 137
- nitroso, 148, 149, 150c
- oxigenoterapia, 50-51
 a largo plazo, 48c
- oximetazolina, 63/
- oxitozina, 116-117
- P**
- paclitaxel, 194
- pamidronato disódico, 117
- páncreas, 102-107, 136
- pancreatina, 136
- pancuronio, 57/
- papovavirus, 176/
- para-aminofenoles, 153/, 154
- paracetamol, 152, 154
 intoxicación, 11
- parafina líquida, 134
- paramixovirus, 176/
- parasimpaticolíticos, véase antagonistas del receptor muscarínico
- parasimpaticomiméticos, véase agonistas del receptor muscarínico
- parásitos, 160/, 187, 188/
- paratióin, 58
- paredes celulares de peptidoglucano, 168/
- Parkinson, enfermedad
 etiología, 69, 70/
 patogenia, 69-70
 tratamiento, 70-73, 71/
- paroxetina, 78/, 80
- parvovirus, 176/
- pasar el mono, 89-90
- paso limitante de la velocidad (PLV), 62
- pazopanib, 196
- PCP (polvo de ángel), 148
- pelvis renal, 120
- penicilamina, 155, 155/
 penicilina, 168/, 169, 169/
 antiestafilocócica, 169/
 antipseudomonas, 169/
- pensamiento alterado, 82
- pentamidina, 187
- pentazozina, 140/, 141
- pentostatina, 196
- pepsina, 130
- peptido(s)
 natriurético auricular, 5, 121
- opioides, 138, 138/
 transmisores, 137
- perclorato potásico, 100/, 102
- pergolida, 72
- peroxidasa tiroidea, 99, 100/
- peróxido de benzoilo, 160/
- petidina, 11/, 140/, 141, 144c
- pH
 efecto en la absorción, 9
 importancia, anestésicos locales, 143
- picomavirus, 176/
- picosulfato sódico, 133
- píldora
 del día después, 114-115
 de progesterona (minipíldora), 114
- pilocarpina, 65/
 glaucoma de ángulo
 abierto, 98
 cerrado, 98
 para revertir la midriasis, 98
- pimozida, 83/, 84, 85
- pindolol, 27
- pioglitazona, 106
- piperazina, 188, 188/
- piracetam, 95
- pirazinamida, 169/, 174, 175
- pirazolonas, 153/, 154
- pirenzepina, 65/
- piridostigmina, 58, 58c
- pirimetamina, 185
- piroxicam, 154
- pizotifeno, 142
- placa motora, 54-55
- plaquetas, 39, 41-42
 agregación, 153
 formación del tapón, 39
- plasma, 39
- plasminógeno, 39
- Plasmodium falciparum*, 184
- Plasmodium malariae*, 184
- Plasmodium ovale*, 184
- Plasmodium vivax*, 184

plexo
 mientérico, 132
 submucoso, 132
Pneumocystis jiroveci, 187
 polidipsia, 104
 polimixinas, 168/, 173
 poliuria, 104
 polvo de ángel (PCP), 148
 porro, véase cannabis
 portadores
 dependientes de energía, 2
 independientes de energía, 2
 posdespolarizaciones
 diferidas (PDD), 25
 precoces (PDP), 25
 potasio, 104, 106, 120
 potencia, 8
 potenciación, 14
 potencial(es)
 de acción
 cardíaco, 19, 20/
 nervioso, 53, 53/, 54/
 de membrana en reposo, 53
 de la placa motora (PPM), 55
 en reposo, 19
 poxvirus, 176/
 practolol, 63/
 pramipexol, 71/, 72
 pravastatina, 36-37
 praziquantel, 187, 188/
 prazosina, 33, 63/, 125
 prednisolona, 50, 58c, 109/, 156c, 197
 enfermedad inflamatoria intestinal, 135
 notas terapéuticas, 111
 trasplante de órganos, 163c
 prednisona, 10, 196
 premedicación, 146, 146/
 preparados
 de alquitrán, 160
 antiparasitarios, 160/
 presión
 arterial
 alta, véase hipertensión
 normal, 31c
 intraocular (PIO), 95, 96
 prilocaína, 144, 145/
 primaquina, 186
 primidona, 94
 Prinzmetal, angina, 27-28
 probenecid, 157, 157/
 procaína, 145/
 efectos adversos, 144
 procainamida, 26, 26/
 procarbazona, 192/, 196
 prociclidina, 73
 proclorperazina, 131, 146
 prodinorfina, 140/
 proencefalina, 140/
 progestágenos, 113
 agonistas, 115
 antagonistas, 115
 depot, 114

progesterona, 112, 112/, 113, 115, 197
 proguanilo, 185
 prometazina, 162
 proopiomelanocortina, 107, 140/
 propantelina, 133
 propiltiouracilo (PTU), 100/, 102
 propionato de clobetasol, 158, 159/
 propofol, 147-148, 147c
 propranolol
 ansiedad, 76
 efectos, 26/, 27, 28
 hipertensión, 60c
 hipertiroidismo, 99c, 102
 interacciones farmacológicas, 14
 uso clínico, 63/
 prostaciclina, 39, 41, 41/, 151, 152
 prostaglandina E, 116
 prostaglandina E₂, 116, 130
 prostaglandina F, 116
 prostaglandina I₂, 130
 prostaglandinas
 inflamación, 151, 152, 152/, 155
 trastornos alérgicos, 161
 prostanoideos, 151, 152, 152/
 protamina, 43
 proteína(s)
 cinasa A, 4, 29
 cinasa C, 5
 cinasa G, 28
 inducidas por aldosterona (PIA), 123/
 proteína C, 39
 proteína G, 1
 dianas, 4-5
 receptores acoplados, 3-5, 3/
 sistemas de segundo mensajero,
 4-5, 5/
 protuberancia, 70/
 prurito, 136
Pseudomonas aeruginosa, 167, 169/
 psilocibina, 86/, 90
 psoraleno, 160/
 psoriasis, 158, 159/, 160/
 puerta m, 53-54, 54/
 puertas h, 53-54, 54/
 purgantes salinos, 133
 purinas, 157
 Purkinje, fibras, 19

Q

quelato(s), 130
 de bismuto, 130
 queratolíticos, 159, 160
 quilomicrones, 36
 quimioterapia, 176
 adyuvante, 191
 antibacteriana, 167
 cáncer, 191
 quimiotripsina, 136
 quimo, 127
 quinidina, 26

quinina, 185, 186
 quinolinometanoles, 185
 quinolonas, 168/, 171-172, 174
 QX222, 145/
 QX314, 145/

R

rabdovirus, 176/
 radioyodo, 102
 raloxifeno, 118
 Raltegravir, 180-181
 ramipril, 32
 ranitidina, 129
 raquitismo, 117
 rasagilina, 71/
 RATA, regla mnemotécnica, 69c
 reabsorción
 de agua, 120, 124
 fármaco, 11-12
 tubular, 11-12
 reacción(es)
 alérgicas a fármacos, 15
 de hipersensibilidad, 161-163, 161/
 metabólicas
 de fase, 1, 10
 de fase, 2, 10
 al queso, 80
 reboxetina, 78/, 80
 receptor(es), 2-6
 acoplados a proteínas G, 2/, 3-5, 4/
 adrenérgico a, 24
 activación, 29, 30/
 agonistas, 24, 97, 98
 antagonistas
 para la feocromocitoma, 34
 para la hipertensión, 32/
 para revertir la midriasis, 96, 98
 efectos mediados, 60
 adrenérgico a₁, 60
 antagonistas, 33
 adrenérgico a₂, 60
 agonistas, 34
 adrenérgico (3, 28
 agonistas, 24
 antagonistas, véase α -bloqueantes
 efectos mediados, 61
 adrenérgico β_1
 adrenérgico (\bar{u}), 48
 activación, 29
 agonistas, 48-49
 asociados
 a ADN, 2/, 5
 a tirosina cinasa, 2/, 5
 colinérgico nicotínico (nicAChR),
 2-3, 55-56, 56/
 características distintivas, 59/
 corticoesteroides (CR), 107
 dopaminérgicos, 82, 85/
 clases, 83/
 receptores Dj, 83/

- receptor (es) (*cont.*)
 receptores D₂, 70, 71/, 82, 83/
 receptores D₃, 83/
 receptores D₄, 83/
 de gastrina, 128
 de glicina, 3
 de glucosa, 102, 103
 de histamina, 128, 128/
 antiestamínicos H_j, *véase*
 antihistaminas
 antiestamínicos H₂, 129/, 136, 146
 receptores H_j, 162/
 receptores H₂, 162/
 receptores H₃, 162/
 de insulina, 103
 interacciones con fármacos, 6-8
 mineralocorticoides, 121, 123/
 muscarínicos, 128, 128/
 receptores M_x, 64, 128
 neuroparietales, 64
 receptores M₂, 21, 64
 M₂ neurocardíacos, 64
 receptores M₃, 30, 49, 64-65, 128
 M₃ del músculo liso y glándulas,
 64-65
 receptores M₄, 65
 opiáceos sigma, 139, 139/
 opioides, 138-139, 139/
 véase también cada receptor específico
 opioides 8, 139, 139/, 141-142
 opioides κ, 139, 139/, 141-142
 opioides (x), 134, 139, 139/, 141-142
 parasimpáticos, 64-65
 serotoninérgicos, 76
 tipos, 2/
 unidos a canales iónicos, 2-3, 2/
 receptores a, 60
 agonistas, 61/, 97
 antagonistas, 61/
 receptores p_x, 61
 receptores (U₂), 61
 receptores H, *véase* receptores
 de histamina
 receptores M, *véase* receptores
 muscarínicos
 reducción, 10
 5a-reductasa, 116, 125
 reentrada, 25
 refleja, 25
 reforzadores de la mucosa, 128/, 130
 rehidratación oral, 134
 relación entre dosis, 7
 renina, 23, 120
 reovirus, 176/
 reperfusión, 25
 repolarización, 19
 parcial, 19
 reposición de sangre y de líquidos, 43-44
 diabetes, 106
 resaca, 89
 reserpina, 61/, 62
 reserva de receptores, 8
 resinas fijadoras de ácidos biliares, 38
 resistencia
 adquirida, 167
 fármacos, 167, 174-175, 193
 genética a fármacos citotóxicos, 194
 intrínseca, 167
 respiración, 45
 respuesta
 de fase
 inmediata, 46
 tardía, 46
 todo o nada, 60
 retención
 de sodio, 116
 urinaria, 124-125
 retinoides, 160/
 retrovirus, 176/
 reversible, inhibición no competitiva,
 152
 ribavirina, 178-179
 ribosomas, 168/, 172, 172/
 rickettsias, 169/
 rifampizina, 11/, 168/, 169/, 171,
 174, 175
 rinitis alérgica, 51, 161/, 162/
 riñones
 conceptos básicos, 119
 efecto de los corticoesteroides, 109/
 estructura, 120/
 funciones, 119
 nefrona, 119-121, 120/
 risperidona, 83f84
 ritonavir, 179, 180
 rituximab, 197
 rivastigmina, 73
 rizatriptán, 142
 rocuronio, 60, 147c
 ropirinol, 71/, 72
 rosiglitazona, 106
- S**
- salbutamol, 14, 48c, 63/
 sales
 alcalinas, 130
 bilíares, 136
 de oro, 155, 155/
 salmeterol, 48
 salvado, 133
 santuarios farmacológicos, 194
 saquinavir, 179, 180
 sarín, 58
 SARM (*Staphylococcus aureus* resistente a
 metilicina), 167, 168c
 saxitoxina, 145/
 secreción (es)
 durante la anestesia general, 146
 endocrinas, 132
 paracrinas, 132
 tubular, 11-12
 selegilina, 71/, 72
 semivida (tl/2), 9, 12/
 sen, 133
 serotonina, 39
 agonistas, 142
 antagonistas, 142
 Sertoli, células, 113, 113/
 sertralina, 78/, 80
 setas alucinógenas, 90
 sevoflurano, 148-150
 shock
 anafiláctico, 35, 36c, 161c, 161/, 162/
 cardiogénico, 35, 36c
 causas, 35
 hipovolémico, 35, 36c
 medular, 35, 36c
 séptico, 35, 36c
 signos, 34-35
 tipos, 35
 tratamiento, 35-36
 sibutramina, 136
 sida, *véase* síndrome de inmunodeficiencia
 adquirida (sida)
 sildenafil, 72
 simpaticolíticos, *véanse* antagonistas;
 p-bloqueantes; receptor
 a-adrenérgico
 simpaticomiméticos, *véanse* receptor
 a-adrenérgico, agonistas;
 receptor p-adrenérgico,
 agonistas
 simvastatina, 36-37
 sincronización, 1
 síndrome(s)
 del bebé gris, 173
 de dificultad respiratoria, 51
 con epilepsia, 91
 de inmunodeficiencia
 adquirida (sida), 179,
 180, 187
 del intestino irritable, 133, 133c
 neuroléptico maligno, 85-86
 sintasa del óxido nítrico (NOS), 67
 síntesis
 de la pared celular, 168/, 169-171
 de peptidoglucanos, 171, 174
 de proteínas, 168/
 fármacos antibacterianos que
 inhiben, 172-173, 172/
 sipuleucel-T, 197
 sistema(s)
 endocrino, 99-118
 multiplicador a contracorriente, 120
 nervioso
 autónomo, 58-66, 59/
 ganglios autónomos, 58-60
 sistema nervioso
 parasimpático, *véase* sistema
 nervioso parasimpático
 simpático, *véase* sistema
 nervioso simpático
 trastornos digestivos, 132
 central, 69-98

- ansiedad y trastornos del sueño, 74T
 conceptos básicos, 69
 corticoesteroides, 109/
 demencia, 73
 depresores, 86/, 88-89, 147-148
 drogadicción, 86-90
 y enfermedad de Parkinson,
 69-73, 70/, 71/
 epilepsia, 90-95
 ojo, 95-98
 trastornos
 afectivos, 77-81, 79/
 psicóticos, 81-86
 nitrérgico, 66-67
 parasimpático, 58, 64-66
 efecto en el corazón, 21, 21/
 fármacos que actúan en él, 64/,
 65-66, 65/
 periférico, 53-67
 conducción nerviosa, 53-54
 sistema nervioso
 autónomo, 58-66
 nitrérgico, 66-67
 somático, 54-58
 simpático, 58
 efecto en el corazón, 21, 21/
 fármacos que actúan en él,
 61-62, 61/
 somático, 54-58, 59/
 renina-angiotensina (SRA), 23, 30,
 31/, 107, 120, 123
 de segundos mensajeros, 4-5, 5/, 139
 de tarjetas amarillas, 17
 de transporte, 1-2
 sodio, 120
 reabsorción, 120, 121
 sorafenib, 196
 sotalol, 27
speed, véase anfetaminas
Staphylococcus aureus resistente
 a meticilina (SARM),
 167, 168c
 succímero, 1
 sucralfato, 130
 sulfadiazina, 171
 sulfametoxazol, 163c, 169/, 171
 sulfamidas, 171, 185
 sulfapiridina, 135, 155-156
 sulfasalazina, 135, 155-156, 155/
 sulfpirazona, 157, 157/
 sulfonilureas, 105
 sulpirida, 83/, 84
 sumatriptán, 142
 sunidadinib, 196
 superóxido, 187
 suplementos pancreáticos, 136
 suramina, 186
 surfactantes pulmonares, 51
 suspensión de insulina cinc, 105, 105/
 sustancias controladas, 86, 87/
 sustrato energético, homeostasia, 103/
 suxametonio, 57
 tabún, 58
 tacalcitol, 159
 talidomida, 15, 169/, 196
 tamaño
 de la fibra nerviosa, 54
 de las moléculas, efecto
 en la absorción, 9
 tamoxifeno, 115, 197
 tamsulosina, 125c
 taquicardia, 36c
 taquipnea, 36c
 taxanos, 196
 teicoplanina, 171
 temazepam, 76/
 temsirolimús, 196
 tenias, 187, 188/
 teofilina, 11/, 46c, 49-50, 126c, 129
 teoría
 de los hidratos de la anestesia, 148
 de los lípidos de la anestesia, 148
 de las monoaminas en la depresión,
 77-78
 de las proteínas de la anestesia,
 148-149
 terapia
 hormonal, 191, 196-197
 de rehidratación
 diabetes, 106
 diarrea, 134
 hipercalcemia, 117c
 motilidad intestinal, 132/
 terbinafina, 182-183
 terfenadina, 163
 testículos, 113
 testosterona, 113, 115, 125
 tetracaína, 144, 145/
 tetraciclina, 134, 168/, 169/, 172, 173
 lugar de acción, 172/
 tetrahidrocannabinoides, 86/
 tetrahidrofolato, 195
 tetrodotoxina, 145/
 tiabendazol, 188/, 189
 tiagabina, 95
 tiamazol, 100/, 102
 tiazidas, 24, 34, 122/, 124
 tiazolidinedionas, 106
 timidilato sintetasa, 195
 timolol, 96
 tinidazol, 173-174, 186
 tiocianato, 33-34
 tiopental, 148, 148c
 anestesia general, 147
 estado epiléptico, 95
 tiordazina, 83/, 84
 tiotropio, 49
 tioureílenos, 100/, 102
 tioxantinas, 83/, 84
 tiramina, 61/, 62, 80
 tirofibán, 42
 tiroglobulina, véase coloides
 tiroideos, 99-102
 conceptos básicos, 99
 disfunción tiroidea, 99-102
 tiroxina, 62
 hidroxilasa, 62
 L-tiroxina, 61
 tiroxina (T4), 99, 100/
 tiza, 135
 TNF- α bloqueante soluble, 156
 togavirus, 176/
 tolbutamida, 105
 tolcapona, 71/, 73
 tolerancia, fármaco, 86, 86/, 141
 tono vascular, control, 29-30
 topiramato, 95
 torasemida, 123
 toremifeno, 115
 tos, 52
 ferina, 4
 toxina botulínica, 56
 a-toxinas, 145/
 0-toxinas, 145/
 γ -toxinas, 145/
 tracto espinalámico, 138
 tranilcipromina, 62, 78/, 80
 transducción, fisiología, 54-56
 transmisores sinápticos, 6
 transporte lipídico, 36, 37/
 trasplante
 de células de la sustancia negra, 73
 de órganos, 163
 trastorno (s)
 afectivos, 77-81
 bipolar, 81
 tratamiento, 81
 teoría de las monoaminas
 en la depresión, 77-78
 unipolar, 78
 lugar de acción de fármacos, 79/
 tratamiento, 78-81
 alérgicos, 161-163, 161/
 tratamiento farmacológico,
 161-163, 162/
 anales, 136
 atópicos, 161-163
 bipolares afectivos, 81
 cutáneos, 151, 157-160, 158/, 159/,
 160/
 esquizoafectivo, 81
 hemorrágicos, 42-43
 con ideas delirantes, 81
 maniaco depresivo, véase trastornos
 afectivos bipolares
 mielointiproliferativos, 44
 del movimiento, 85
 neuroendocrinos, 85
 psicóticos, 81-86
 del sueño, 74-77, 75/
 trastuzumab, 197
 tratamiento
 antirretroviral de gran actividad
 (TARGA), 180, 180c

tratamiento (*cont.*)
 antituberculosis, 174-175
 con enzimas y profármacos dirigido
 por anticuerpos (ADEPT),
 197
 para la lepra, 175
 travoprost, 96
 tremátodos, 187, 188/
 tretinoína, 196
 triamcinolona, 109/, 112
 triamtereno, 123/, 124
 tribavirina, 178-179
Trichomonas vaginalis, 186
 tridoroetanol, 77
 tricomonas, vaginitis, 186
 triglicéridos (TG), 33
 trihexifenidilo, 65/
 trimetoprim, 163c, 169/, 171
 trimipramina, 80
 trinitrato de glicerilo (TNG), 28
 tripanosomiasis, 186-187
 africana, 186
 sudamericana, 186
 tripsina, 136
 triptófano, 80
 triyodotironina (T3), 99, 100/
 L-triyodotironina sódica, 100-101
 trombina, 39
 trombo, 39
 arterial, 39
 auricular, 39
 venoso, 39
 trombosis, 39-40
 tromboxano, 151, 153
 tromboxano A₂, 38, 41, 41/, 152/
 tronco del encéfalo, 69
 tropicamida, 65/, 98/
 tuberculosis, 174
 tubocurarina, 59/
 tubulina, 157
 túbulo(s), 119-120
 contorneado distal, 120-121,
 123/, 124
 proximales, 119, 120, 121/

U

úlceras(s)
 duodenales, 130
 gástricas, 128
 péptica, 127-128, 127c, 128/, 129-130
*véase también cada enfermedad
 específica*
 unidad pilosebácea, 158
 unión neuromuscular (UNM), 54-56,
 55/
 fármacos que actúan sobre, 56-58, 56/

urato monosódico, 156-157
 uréteres, 119, 120
 uretra, 119
 uricosúricos, 157

V

vacunas, 197
 vaginitis por tricomonas, 186
 valaciclovir, 178
 valores de pKa, 9
 valproato, 91
 sódico, 93-94, 93/, 95
 valsartán, 33
 vancomizina, 167, 168c, 169/, 171
 vapor de mentol, 52
 vasculopatía periférica, 32/
 vasoconstricción, 38
 vasoconstrictores, 34-38, 144
 simpaticomiméticos, 162/
 vasodilatadores, 25, 32-33
 vasopresina, *véase* hormona
 antidiurética (ADH)
 vecuronio, 57/, 60
 vejiga, 119
 obstrucción a la salida, 124-125
 venlafaxina, 78/, 80
 verapamil, 26/, 27, 28, 29, 29c, 33
 vesamicol, 55/, 56
 vesícula biliar, 136
 vía(s)
 de bloqueo hidrófila, 143, 143/
 dopaminérgicas
 efectos adversos de los
 neurolépticos, 84-85, 84/
 mesocorticales, 84
 mesolímbicas, 84
 nigroestriadas, 84
 endógena, 36, 37/
 exógena, 36, 37/
 extrínseca, 39
 intrínseca, 39
 vigabatrina, 93/, 94
 VIH (virus de la inmunodeficiencia
 humana), 179, 179/
 187
 fármacos utilizados, 180-181
 VIH-1, 176, 180
 vinblastina, 195
 vincristina, 195, 196
 vinorelbina, 195
 viriones, 175, 175/
 virus, 175, 175/
 ARN, 176/
 dasificación de virus médicamente
 importantes, 176/
 de la gripe, 176

infección y replicación de la célula
 huésped, 177/
 de la inmunodeficiencia humana,
véase VIH (virus de la
 inmunodeficiencia humana)
 replicación, 177/
 sincitial respiratorio, 176
 varicela zóster (WZ), 176
 vitamina B₁₂, 44
 vitamina D, 6, 118
 vitamina K
 antagonistas, 40-41
 efecto en la cascada
 de la coagulación, 40/
 para trastornos hemorrágicos, 40/, 43
 volumen de distribución (Vd), 9
 vómitos, 130-131
 anestesia general, 146
 causas, 131/
 inducidos por levodopa, 71
 von Willebrand
 enfermedad, 43
 factor, 39

W

warfarina, 40, 41, 41/, 42c, 129
 Wernicke, área, 70/

X

xantinas, 49-50, 126c

Y

YAG (itrio-aluminio-granate), cirugía
 con láser, 98
 yodo, 99, 102
 yoduro, 99, 100/, 102
 yohimbina, 62, 63/

Z

zafirlukast, 50
 zalcitabina (ddC), 179
 zaleplón, 76
 zanamivir, 178
 zidovudina (AZT), 179, 180c
 Zollinger-Ellison, síndrome, 128
 zolpidem, 76
 zona gatillo de quimiorreceptores
 (ZGQ), 130
 zopidona, 74, 76
 zotepina, 84